

Tatiana Bering

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E MASSA ÓSSEA COM
VARIÁVEIS CLÍNICAS, NUTRICIONAIS, VIROLÓGICAS E ESTILO
DE VIDA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA**

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Belo Horizonte
2017

Tatiana Bering

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SARCOPENIA E MASSA ÓSSEA COM
VARIÁVEIS CLÍNICAS, NUTRICIONAIS, VIROLÓGICAS E ESTILO
DE VIDA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA**

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

Orientadora: Prof^a. Dra. Luciana Diniz Silva

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Maria Marta Sarquis Soares

Belo Horizonte
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora: **Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitoria de Pós-Graduação: **Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira**

Pró-Reitora de Pesquisa: **Prof. Ado Jório de Vasconcelos**

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Luiz Armando Cunha de Marco**

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Selmo Geber**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Prof^a. Valéria Maria Augusto**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: **Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

Subcoordenadora: **Prof^a. Suely Meireles Rezende**

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

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (Discente Titular)

Letícia Lemos Jardim (Discente Suplente)



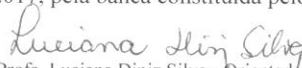
FOLHA DE APROVAÇÃO

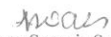
**AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA E DA MASSA MUSCULAR EM PACIENTES
COM HEPATITE C CRÔNICA**

TATIANA BERING

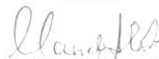
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

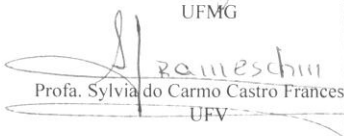
Aprovada em 13 de março de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Luciana Diniz Silva - Orientador
UFMG


Prof. Maria Marta Sarquis Soares - Coorientadora
UFMG


Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
UFMG


Prof. Cláudia Alves Couto
UFMG


Prof. Sylvania do Carmo Castro Franceschini
UFV


Prof. Rosângela Passos de Jesus
UFBA

Belo Horizonte, 13 de março de 2017.

Bering, Tatiana.

B576a Associação entre sarcopenia e massa óssea com variáveis clínicas, nutricionais, virológicas e estilo de vida em pacientes com hepatite C crônica [manuscrito]. / Tatiana Bering. -- Belo Horizonte: 2017
133f.: il.

Orientador: Luciana Diniz Silva.

Coorientador: Maria Marta Sarquis Soares.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

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

1. Hepatite C Crônica. 2. Sarcopenia. 3. Densidade Óssea. 4. Avaliação Nutricional. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Luciana Diniz. II. Soares, Maria Marta Sarquis. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 536

Dedico este trabalho à minha família, meu alicerce e minha base e aos pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais da UFMG, inspiração para realização deste trabalho

AGRADECIMENTOS

À Deus e à Nossa Senhora Aparecida por serem minha força e luz nesta caminhada.

À orientadora, Prof^a. Luciana Diniz Silva, pelo apoio, confiança e oportunidade de desenvolver este projeto. Tenho muito a lhe agradecer pela imensa contribuição na concretização deste estudo. Exemplo de profissional comprometida e dedicada aos alunos e aos pacientes.

À co-orientadora Prof^a. Marta Sarquis pela generosidade, atenção e presteza na construção deste trabalho.

À Prof^a. Adriana Kakehasi pela inestimável colaboração para realização deste trabalho e pelas oportunidades de crescimento profissional. Exemplo de sabedoria e generosidade.

À Prof^a. Rosângela Teixeira pelo acolhimento na equipe do Ambulatório de Hepatites Virais e por acreditar no nosso trabalho.

À Prof^a Isabel Correia pelo apoio e disponibilidade em nos ajudar na realização do estudo.

Aos Professores Dulciene Maria de Magalhães Queiroz e Gifone Aguiar Rocha, pelo auxílio nos momentos de dúvidas e indecisões e pelas análises das amostras no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia.

Às amigas nutricionistas e companheiras de coleta, Marta e Kiara, pela oportunidade de compartilhar os atendimentos, os conhecimentos, as dúvidas, as discussões, as angústias, as incertezas, as risadas, os lanches e a alegria de realização de um trabalho feito com muito carinho.

À toda equipe do Ambulatório de Hepatites Virais: Geraldo, Raquel, Isabela, Dr. Cambraia pela colaboração durante a coleta de dados e pela generosidade e atenção.

À toda equipe do Laboratório de Bacteriologia, obrigada pelos cafés, conversas, conselhos e por toda a contribuição para a realização deste trabalho. Em especial gostaria de agradecer ao Walter pela sua valiosa colaboração no preparo das amostras e pela amizade durante estes anos. E agradecer de forma especial também à amiga Adriana por todo carinho, presteza e conselhos. Agradeço ao Diego, Adriana e ao César pelo auxílio nas análises laboratoriais.

Ao Serviço de Densitometria Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG pela realização dos exames e em especial à Socorro pela cordialidade, pela paciência e pela amizade.

Às estagiárias Luísa e Ana Carolina por toda a dedicação e tempo dispensados na coleta e atualização dos dados, vocês foram essenciais para a realização deste trabalho.

À Andréia, secretária da Pós-Graduação, pelos serviços prestados e pela sua cordialidade.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

Aos meus queridos ex alunos da UFV Rio Paranaíba e do Pronatec UFMG por me motivarem a permanecer na carreira acadêmica, por serem exemplos de alunos dedicados, atenciosos, motivados e comprometidos em aprender.

Aos meus amados pais, Maria Helena e Paulo pelo amor e pelo incentivo de lutar pelos meus objetivos e nunca me deixarem desistir.

Aos meus irmãos, Claudilene e Maxuel e às minhas sobrinhas Maria Clara, Luísa e Helena por tornarem a minha vida mais leve, mais feliz e mais iluminada.

Ao meu namorado Emílio, pela paciência, pela atenção, pelo carinho e pela compreensão nos momentos que estive ausente.

Às amigas de Ponte Nova e da graduação UFV pelos agradáveis momentos de alegria e pela amizade verdadeira e sincera.

Ao ensino público brasileiro por toda minha formação desde a pré-escola até o doutorado.

Agradeço de forma muito especial todos os pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais pela colaboração e presteza de participarem da pesquisa.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre”
Paulo Freire

"Não haveria criatividade sem a curiosidade que nos move e que nos põe pacientemente impacientes diante do mundo que não fizemos, acrescentando a ele algo que fazemos".
Paulo Freire

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	22
2.1 HEPATITE C: PANORAMA HISTÓRICO E ATUAL	22
2.2 HEPATITE C CRÔNICA: ESTADO NUTRICIONAL	26
2.2.1 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA BIOIMPEDÂNCIA E PELA DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DXA)....	28
2.2.2 HEPATITE C CRÔNICA: DEPLEÇÃO DA MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA.....	33
2.2.3 HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR.....	38
2.2.4 ÂNGULO DE FASE E HEPATITE C CRÔNICA E CIRROSE	40
2.3 HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA	42
3 OBJETIVOS.....	44
3.1 OBJETIVO GERAL	44
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4 PARTICIPANTES E MÉTODOS.....	45
4.1 PARTICIPANTES	45
4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
4.1.2 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO.....	45
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	46
4.3 DADOS DEMOGRÁFICOS	46
4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	46
4.5 AVALIAÇÃO DO ESTILO DE VIDA	48
4.6 COMORBIDADES CLÍNICAS.....	49
4.7 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	50

4.8 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA BIOIMPEDÂNCIA (BIA)	52
4.8.1 AVALIAÇÃO DA MASSA LIVRE DE GORDURA PELA BIOIMPEDÂNCIA.....	54
4.8.2 AVALIAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE	55
4.8.3 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA/ALTURA E REACTÂNCIA/ALTURA.....	55
4.9 AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR APENDICULAR E DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS X (DXA)	56
4.10 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR	58
4.11 AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA	58
4.12 AVALIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO	59
4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
4.14 ASPECTOS ÉTICOS	60
5 REFERÊNCIAS	61
6 ARTIGOS	78
6.1 ARTIGO 1.....	78
6.2 ARTIGO 2.....	99
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
APÊNDICES	131
APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	131
ANEXOS	132
ANEXO A. AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA.....	132
ANEXO B. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF - Ângulo de fase

ADA - *American Diabetes Association*

AGS - Avaliação Global Subjetiva

AHEV - Ambulatório de Hepatites Virais

ALT - Alanina Transaminase

AMBC - Área Muscular do Braço Corrigida

ASMI - *Apendicular Skeletal Muscle Index*

AST - Aspartato Transaminase

BIA - Bioimpedância Elétrica

CELAFISCS - Centro Laboratório de Estudos de Aptidão Física de São Caetano do Sul

CHC - Carcinoma Hepatocelular

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

DAAAs - *Direct Acting Antivirals*

DEXA - Densitometria por dupla emissão de raios-X

DM - Dinamometria

DMO - Densidade Mineral Óssea

ELIS - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EMA - *European Medical Agency*

ESC - *European Society of Cardiology*

ESH - *European Society of Hypertension*

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

GC - Gordura Corporal

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HC - Hospital das Clínicas

HCC - Hepatite C crônica

HIV - Vírus da Imunodeficiência Adquirida

IC - Intervalo de confiança

IGF-1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo1

IL- Interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

IMG -Índice de Massa Gorda
IMLG- Índice de Massa Livre de Gordura
IMMA- Índice de Massa Muscular Apendicular
IPAQ - Questionário Internacional de Atividades Física
ITU - Infecção do Trato Urinário
LIPO⁺ - Lipodistrofia Presente
MLG - Massa Livre de Gordura
MMA - Massa Muscular Apendicular
MME- Massa Muscular Esquelética
MM- Massa Magra
MMMI – Massa Muscular dos Membros Inferiores
MMMS - MME dos Membros Superiores
ND - Não Determinada
NIAAA - *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*
PB - Perímetro do braço
PBE - Peritonite Bacteriana Espontânea
PC - Perímetro da cintura
PCR - Reação em Cadeia Polimerase
PCT - Prega Cutânea Tricipital
PEG-IFN - Interferon Peguilado
PMB - Perímetro Muscular do Braço
PMN - Pneumonia
R - Resistência
R²- Coeficiente de Determinação Ajustado
RBV - Ribavirina
RC - Razão de Chances
RM - Ressonância Magnética
RNA –*Ribonucleic acid*
RNI - Razão Normalizada Internacional
RVS - Resposta Viroológica Sustentada
SM - Síndrome Metabólica
SMI - *Skeletal Muscle Index*
SPSS- *Statistical Package for Social Sciences*
TC - Tomografia Computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

TPMT - *Transverse Psoas Muscle Thickness*

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

VHA- Vírus da Hepatite A

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

Xc - Reatância

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estudos sobre concordância da BIA em avaliar composição corporal com outros métodos considerados “padrão-ouro”	30
Quadro 2. Estudos clínicos sobre a prevalência e a relevância clínica da massa muscular baixa avaliada por métodos diferentes em cirróticos.....	35
Quadro 3. Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática	40
Quadro 4. Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de <i>Child-Turcotte-Pugh</i>	47
Quadro 5. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o Índice de Massa Corporal	49
Quadro 6. Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal	49
Quadro 7. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o perímetro do braço em percentis	50
Quadro 8. Classificação do estado nutricional de adultos segundo perímetro muscular do braço.....	51
Quadro 9. Classificação do estado nutricional de adultos segundo a área muscular do braço.....	51
Quadro 10. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa livre de gordura baixa pela bioimpedância (BIA).....	54
Quadro 11. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa muscular apendicular baixa pela DXA.....	56
Quadro 12: Classificação do estado nutricional pelo escore CONUT.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição mundial da infecção pelo vírus da hepatite C	22
Figura 2. Patogênese da sarcopenia na cirrose hepática.....	36
Figura 3. Posição para fixação de eletrodos nos pés e nas mãos para a análise de bioimpedância	52
Figura 4. Aparelho de bioimpedância <i>Quantum X</i> (RJL System, 2007).....	52
Figura 5. Teste de resistência para bioimpedância	53
Figura 6. Modelo de densitômetro <i>Discovery Wi</i>	55
Figura 7. Dinamômetro Jamar [®]	57

RESUMO

Introdução: A hepatite C crônica (HCC) constitui um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada causa relevante de doença hepática crônica. Diversas manifestações extra-hepáticas estão presentes na HCC como as alterações da cinética óssea caracterizadas pela diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea. Além deste aspecto, pacientes com doenças hepáticas apresentam risco elevado para o desenvolvimento de desnutrição e de sarcopenia. **Objetivo:** Avaliar a associação da massa livre de gordura baixa, ângulo de fase baixo, sarcopenia e massa óssea baixa com variáveis clínicas, nutricionais, bioquímicas, hematológicas e estilo de vida nessa população. **Métodos:** Prospectivamente, 135 indivíduos com HCC foram incluídos no estudo [50,4%, sexo masculino; média de idade, $52,4 \pm 11,8$ anos; 65,9%, sem cirrose e 34,1% com cirrose compensada]. Massa livre de gordura (MLG), ângulo de fase (AF) e reatância/altura (X_c/A) foram mensurados pela Bioimpedância Elétrica (BIA). Avaliação global subjetiva (AGS) e *CONtrolling NUTritional status* (CONUT) foram utilizados para avaliar a presença de desnutrição. Medidas antropométricas como índice de massa corporal (IMC) e perímetro muscular do braço (PMB) também foram mensurados. A densidade mineral óssea (DMO), conteúdo mineral ósseo (CMO) e índice de massa muscular apendicular (IMMA) foram obtidos pela DXA. A força de preensão manual foi mensurada por dinamômetro Jamar[®]. Pré-sarcopenia e sarcopenia foram definidas de acordo com o Consenso Europeu de Sarcopenia. Ainda, foram avaliados dados demográficos, de estilo de vida, laboratoriais e clínicos. **Resultados:** Pelos parâmetros da BIA, a massa livre de gordura (MLG) baixa e ângulo de fase (AF) baixo foram identificados em 21,5% e 23,7% pacientes, respectivamente. Indivíduos com cirrose compensada apresentaram menores valores de AF que aqueles sem cirrose. MLG baixa estava associada com sexo masculino e desnutrição e o AF baixo foi associado à cirrose, desnutrição e ao uso de álcool atual. A reatância ajustada pela altura, indicador indireto de força muscular, estava independentemente associada com sexo masculino, idade, hipertensão arterial e nível sérico de albumina. Massa óssea baixa foi identificada em 34,6% dos pacientes com HCC e, por meio da análise multivariada, a densidade mineral óssea (DMO) estava independentemente associada à massa muscular apendicular. A massa gorda e IMC não se associaram com DMO. Na avaliação da musculatura esquelética, força muscular baixa, avaliada por meio da preensão manual, presarcopenia e sarcopenia foram verificadas em 27,9%, 14,4% e 8,7%, dos indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, respectivamente. Em modelo de regressão logística, desnutrição e conteúdo mineral ósseo

estavam positiva e negativamente associados à sarcopenia, respectivamente. Correlação positiva foi encontrada entre perímetro muscular do braço (PMB) e massa muscular apendicular. Quando a massa muscular apendicular foi substituída pelo PMB, houve concordância moderada e substancial entre PMB e massa muscular apendicular na avaliação da presarcopenia e sarcopenia, respectivamente. **Conclusão:** Em indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, sem cirrose e com cirrose compensada, dois parâmetros relevantes da BIA, massa livre de gordura reduzida e ângulo de fase baixo associaram-se com comorbidades clínicas, estado nutricional e estilo de vida. Por outro lado, quando a avaliação da composição corporal e da massa óssea foi feita por meio da DEXA, verificou-se associação inversa entre sarcopenia e massa óssea. Esse é o primeiro estudo que demonstrou associação positiva entre massa muscular, força muscular e massa óssea em pacientes com HCC, não-cirróticos e com cirrose compensada. Estudos futuros são necessários para compreensão da interação entre músculo esquelético, osso e fígado que possibilitará um atendimento clínico ampliado dessa população

Palavras - chaves: Hepatite C crônica, sarcopenia, densidade óssea, ângulo de fase, composição corporal, avaliação nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis C (HCC) is one of the most serious public health problems in the world, being considered a relevant cause of chronic liver disease. HCV has been associated with extrahepatic disorders like the changes in bone kinetics characterized by a decreased bone formation and increased bone reabsorption. Moreover, patients with liver diseases are at high risk for the development of malnutrition and sarcopenia. **Objective:** To evaluate the association between low phase angle, low fat free mass, sarcopenia and low bone mass with clinical, nutritional, biochemical, hematological, and lifestyle variables in patients with chronic hepatitis C (HCC). **Methods:** A total of 135 subjects [mean age, 52.4 ± 11.8 yrs.; 50.4% males; 65.9% non-cirrhotic and 34.1% compensated cirrhotic patients] were prospectively enrolled. Fat free mass, phase angle and reactance/height were measured by Bioimpedance (BIA). Subjective global assessment (SGA) and CONTrolling NUTritional status (CONUT) were used to assess malnutrition. Body mass index (BMI) and mid-arm muscle circumference were measured. Bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC) and appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) were obtained by DXA. Muscle strength was assessed by dynamometry. Presarcopenia and sarcopenia were diagnosed according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People recommendation. Demographic, lifestyle, laboratory and clinical variables were also evaluated. **Results:** Low fat free mass and low PhA were identified in 21.5% and 23.7% of patients, respectively. Compensated cirrhotic patients had lower PhA values than those without cirrhosis. Low fat free mass was associated with male sex and malnutrition. Low PhA was associated with cirrhosis, malnutrition and current alcohol use. Reactance (X_c) normalized for height (H), an indicator of muscle strength, was independently associated with male sex, age, hypertension and albumin. Low BMD was found in 34.6% of subjects with HCC. In the multivariate analysis appendicular skeletal muscle mass index was an independent predictor of BMD. Neither fat mass nor body mass index (BMI) was associated with BMD. Low muscle strength, presarcopenia and sarcopenia were found in 27.9%, 14.4% and 8.7% patients, respectively. In multivariate analysis, malnutrition and BMC were positively and negatively associated with sarcopenia, respectively. A positive correlation was found between MAMC (mid-arm muscle circumference) and appendicular skeletal muscle mass index (ASMI). When MAMC instead of ASMI was used to assess muscle mass, moderate and substantial agreement was found between MAMC and ASMI in the evaluation of presarcopenia and sarcopenia, respectively. **Conclusion:** In patients chronically infected with HCV, without cirrhosis and with

compensated cirrhosis, two relevant parameters of BIA, reduced fat free mass and low phase angle, were associated with clinical comorbidities, nutritional status and lifestyle. On the other hand, when the evaluation of the body composition and the bone mass was made by using of DEXA, an inverse association was found between sarcopenia and bone mass. This is the first study that demonstrated a positive association between muscle mass, muscle strength and bone mass in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with CHC. Further studies are needed to understand the interaction between skeletal muscle, bone and liver in order to enable an expanded clinical care of this population.

Keywords: Chronic hepatitis C; sarcopenia, bone density, phase angle, body composition, nutritional assessment.

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica é considerada relevante problema de saúde pública: estima-se que, aproximadamente, 130-210 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) no mundo (Lavanchy, 2009). O VHC é responsável por 20,0% dos casos de hepatite aguda, 70,0% dos casos de hepatite crônica e cirrose hepática, sendo esta a principal indicação de transplante de fígado nos principais centros mundiais (Silva et al., 2012). No Brasil, a prevalência da infecção pelo VHC para o conjunto das capitais brasileiras foi de 1,38% (Pereira et al., 2010).

No contexto da hepatite C crônica, vários fatores têm sido implicados na progressão da doença hepática. Dentre eles destacam-se o estado nutricional e as anormalidades metabólicas. Nutrição e doenças hepáticas estão fortemente relacionadas, pois o fígado é órgão primordial no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos (Wendland, 2001).

O espectro de anormalidades nutricionais identificado nos indivíduos com doença hepática crônica é amplo e, varia desde a desnutrição e sarcopenia, como é verificado em pacientes em fases avançadas da cirrose (Kim e Jang, 2015), até a obesidade, fator que se associa com a progressão da doença hepática e com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Yoshimoto et al., 2014). Além disso, estudos que tenham como objetivo a avaliação do estado nutricional e a repercussão dessa variável nas manifestações extra-hepáticas, ainda são escassos. Dentre estas manifestações, destaca-se as alterações da cinética óssea, com diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea (Schiefke et al., 2005).

Assim, torna-se fundamental o rastreamento de anormalidades do sistema musculoesquelético, a avaliação da composição corporal e a transposição desses achados para a prática clínica. A complementação do exame clínico com medidas antropométricas de simples execução possibilitará maior conhecimento do estado nutricional desses pacientes, além de permitir a identificação de alterações nutricionais em fases mais precoces.

Em conjunto, todas essas medidas poderão influenciar na redução de morbidade, mortalidade e melhora dos escores de qualidade de vida de pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C.

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 HEPATITE C: PANORAMA HISTÓRICO E ATUAL

Durante as décadas de 60 e 70, a literatura científica reconhecia apenas dois tipos de hepatites: (a). **Tipo A**, acometia, principalmente, as crianças e a transmissão consistia no contato com alimentos e água contaminados com fezes de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite A (VHA); (b). **Tipo B**, relacionada à transmissão parenteral do vírus da hepatite B (VHB) com potencial de evoluir para formas crônicas de hepatopatia: cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Contudo, nesse período, muitos casos de hepatite transfusional não foram relacionados aos agentes até então conhecidos: VHA, VHB, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (Feinstone *et al.*, 1975; Hoofnagle *et al.*, 1977). Em 1975, Alter e cols. denominaram essa forma de hepatite associada à transfusão de “hepatite não-A não-B”.

Em 1989, por meio de clonagem molecular, Choo *et al.*(1989) identificaram o genoma do agente viral responsável por 80,0 a 90,0% das “hepatites não-A não-B” pós-transfusionais, que foi denominado vírus da hepatite C (VHC). No mesmo ano da identificação do VHC, Kuo *et al.*(1989) relataram o desenvolvimento de teste sorológico para detecção de anticorpos contra a infecção pelo VHC. Sabe-se que milhões de pessoas foram infectadas pelo VHC, especialmente, pela transfusão de sangue e hemoderivados, ao receberem transplante de doadores infectados, pelo uso de agulhas não descartáveis, seringas ou materiais perfurocortantes contaminados (Alter, 2007; Parise, 2015).

Estudos epidemiológicos demonstram aumento da prevalência da infecção pelo VHC nos últimos 15 anos, cujos valores alcançaram 2,8%, o que significa que aproximadamente 185 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo VHC. É estimado, ainda, que ocorram 350.000 mortes anualmente em decorrência das complicações da hepatite C crônica (HCC) (Mohd Hanafiah *et al.*, 2013). Contudo, a prevalência dessa infecção não é homogênea, apesar de ser endêmica em todo o mundo (**Figura 1**). Estima-se frequência de 0,5% a 5,0% na Europa, 1,8% nos Estados Unidos e taxas significativamente mais altas em alguns países. No Egito, a prevalência média é de 22,0% e é atribuída ao uso prévio de medicamentos parenterais para o tratamento da esquistossomose (Shepard, Finelli e Alter, 2005; Lavanchy, 2009).

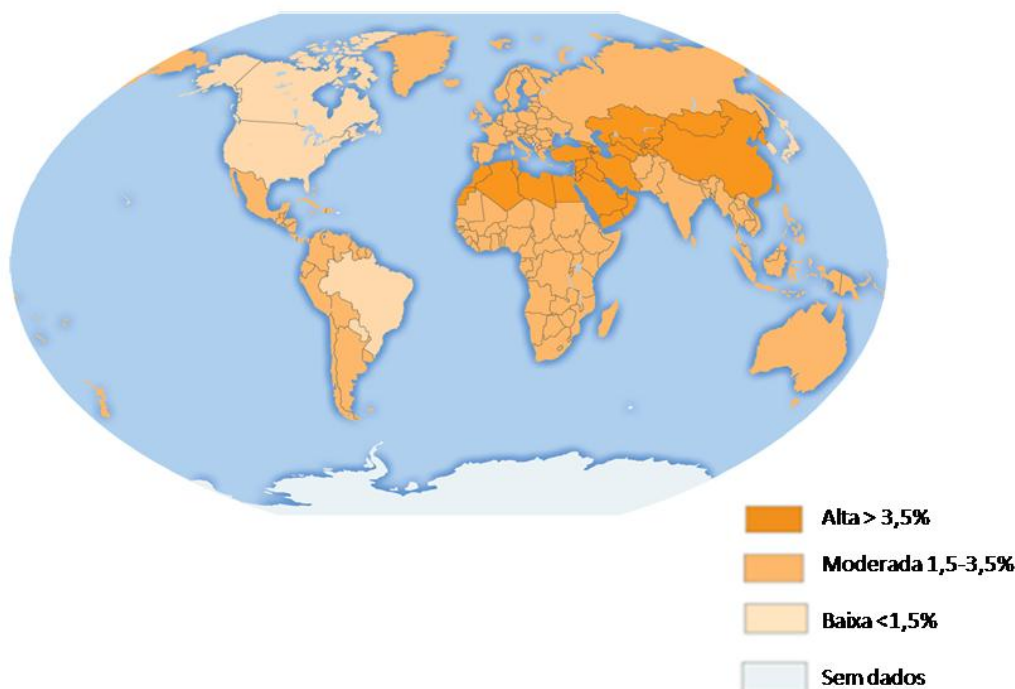


Figura 1. Distribuição mundial da infecção pelo vírus da hepatite C. **Fonte:** Adaptado de Mohd Hanafiah *et al.*, 2013.

Em relação ao Brasil, no ano de 2010 o Ministério da Saúde divulgou o primeiro Inquérito Nacional de Hepatites Virais que foi realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal e avaliou 19.634 indivíduos por processo amostral de domicílios. A prevalência encontrada por métodos sorológicos para o conjunto das capitais brasileiras foi de 1,38% [Intervalo de confiança 95% (IC 95%) 1,12%-1,64%] e se mostrou relativamente homogênea em todas as regiões do Brasil, atingindo valores mais elevados na região Norte. A idade avançada, o uso de drogas inaláveis e injetáveis, o uso de seringas de vidro e as condições de extrema pobreza foram os principais fatores determinantes das taxas mais elevadas de infecção pelo VHC identificadas nesse estudo (Pereira *et al.*, 2010).

O VHC não é uma partícula homogênea e apresenta diversidade genética, que é expresso em diferentes tipos e subtipos. Cepas do vírus isoladas em diferentes regiões do mundo apresentam diferenças em 30,0% a 35,0% do genoma, o que permitiu classificá-las em sete genótipos maiores e mais de 100 subtipos (Simmonds *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 2014). Os genótipos 1, 2 e 3 são responsáveis por aproximadamente 90,0% das infecções identificadas na Europa, na América do Norte, na América do Sul, na Rússia, na China, no Japão, na

Austrália e na Nova Zelândia (Simmonds *et al.*, 1994). Devido à distribuição geográfica mais restrita, outros genótipos são considerados raros, como o tipo 4, que é o principal genótipo identificado no Oriente Médio, no Egito e na África Central, enquanto o tipo 5 é quase exclusivo do sul da África e o tipo 6 está presente em Hong Kong, Macau e Vietnã (Messina *et al.*, 2015).

O genótipo 1 é o mais prevalente mundialmente, com frequência que varia entre 40,0% a 80,0% dependendo da região (Takada *et al.*, 1992). No Brasil, a distribuição dos genótipos segue o padrão mundial, sendo o genótipo 1 (65,0%) o mais prevalente, seguido dos genótipos 3 (30,0%) e 2 (4,0%) (Oliveira *et al.*, 1999; Campiotto *et al.*, 2005).

Em relação à história natural a HCC é considerada “doença silenciosa”, isto é, os sintomas e as manifestações clínicas geralmente surgem em média 20 anos depois da infecção aguda pelo VHC. Aproximadamente 80,0% dos indivíduos infectados tornam-se portadores crônicos e, destes, aproximadamente 20,0% evoluem para cirrose e suas complicações em torno de 10 a 20 anos após a infecção (Westbrook e Dusheiko, 2014).

A infecção pelo VHC é causa relevante de cirrose e carcinoma hepatocelular (Thein *et al.*, 2008) e alguns fatores podem acelerar o curso evolutivo da hepatopatia, dentre eles destacam-se a ingestão de álcool, a obesidade, o diabetes tipo 2, a resistência à insulina, a infecção em idade mais avançada, a co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelo VHB e o sexo masculino (Westbrook e Dusheiko, 2014; Chan, 2014). Em pacientes cirróticos, o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é de aproximadamente 2,0% a 8,0% ao ano (Bruix e Sherman 2005). No Brasil, a HCC é considerada a principal causa de carcinoma hepatocelular (Carrilho *et al.*, 2010) correspondendo à aproximadamente 40,0% de todos os casos diagnosticados no país. Ainda, no Brasil, a HCC é causa relevante de transplante hepático (Salvalaggio *et al.*, 2012). A aquisição da infecção ocorre, predominantemente, por transmissão parenteral, que representa cerca de 30,0% a 70,0% dos meios de aquisição dessa infecção (Clarke e Kulasegaram, 2006).

A principal forma de transmissão do VHC conhecida é por meio do contato com o sangue. Dentre as vias mais relevantes destacam-se o uso de drogas endovenosas, transfusões de sangue e acidentes no ambiente de trabalho (Webster, Klenerman e Dusheiko, 2015).

No Brasil, a partir de 1993, o teste para a detecção de anticorpos anti-VHC tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue (Brasil, 1993). Desde então, com o aperfeiçoamento das técnicas e o desenvolvimento dos testes anti-VHC de segunda, terceira e

quarta geração houve aumento da sensibilidade e da especificidade desses testes, e redução das taxas de incidência de hepatite C pós-transfusional (Garcia *et al.*, 2008).

Em estudo conduzido no Brasil, foi demonstrado que o uso de drogas era responsável por 27,4% dos casos e assumiu posição de destaque e tornando-se a principal fonte de infecção pelo VHC (Pereira *et al.*, 2010). Neste mesmo estudo demonstrou-se que aproximadamente 27% da fonte de transmissão era ocasionada por hemotransusão, 18,5% por contato sexual, 1,2% por acidente de trabalho, 1,1% por contato domiciliar e 0,9% por hemodiálise e 0,3% por transmissão vertical e outras fontes às vezes indeterminadas eram responsáveis por 23,7% dos casos de hepatite C crônica (Pereira *et al.*, 2010).

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da HCC era o interferon alfa. Contudo, após 48 semanas de terapia antiviral, a resposta no final do tratamento, ou seja, a negativação do RNA do VHC identificada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) era observada em apenas 5,0% a 20,0% dos pacientes. Essa taxa reduzida de resposta à terapia antiviral motivou vários pesquisadores a buscarem novas drogas. Posteriormente iniciou-se o uso da terapia combinada, constituída pelo interferon alfa e ribavirina (Poynard *et al.*, 1998)

A combinação de interferon peguilhado alfa-2a ou alfa-2b e ribavirina, foi utilizada como tratamento padrão nos últimos 10 anos. Conforme o genótipo do VHC, genótipos 2/3 e genótipos 1/4/5/6, essas drogas eram administradas por 24 ou 48 semanas, respectivamente. O objetivo do tratamento era alcançar a resposta virológica sustentada (RVS), definida como a ausência de vírus detectável no soro, seis meses após o término do tratamento. A taxa de resposta virológica sustentada, com a associação de interferon peguilhado alfa-2a ou alfa-2b e ribavirina alcançava 40,0%-50,0% para pacientes infectados pelo genótipo 1 e 80,0% ou mais para aqueles infectados com o genótipo 2 ou 3. A RVS está associada ao clareamento viral, ou “cura virológica”, em longo prazo e, associa-se à redução das taxas de morbidade e mortalidade (Ghany *et al.*, 2011; Ribeiro, Oliveira e Hallal, 2011).

Em 2011, foram introduzidos os agentes antivirais diretos [*direct-acting antivirals* (DAAs)] de primeira geração, que compreendiam dois inibidores de proteases do VHC: boceprevir e telaprevir (EASL, 2014). Esses medicamentos foram usados em combinação com o interferon peguilhado e ribavirina e se associaram à maior complexidade do tratamento e elevada frequência de efeitos adversos (Sarrazin *et al.*, 2012). Consequentemente, três anos após sua aprovação, essa terapia não é mais recomendada em muitos países (Dusheiko e Wedemeyer, 2012; Koh *et al.*, 2013).

Desde o ano de 2013, a terapia sem utilização de interferon alfa (IFN- α) tornou-se realidade. Em 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medical Agency* (EMA) aprovaram novos *direct-acting antivirals* (DAAs): sofosbuvir (inibidor de polimerase nucleotídeo análogo); simeprevir (inibidor de protease de segunda geração); daclatasvir (inibidor da VHC-NS5A); combinação - sofosbuvir + ledipasvir (inibidor da NS5A ao VHC); combinação paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir. Desta forma, as taxas de RVS atingiram valores entre 92,0% e 100,0% (EASL, 2014).

No entanto, o avanço no tratamento da HCC em todo o mundo representa um desafio para muitos sistemas de saúde. Apesar de extremamente seguras e eficazes, as novas terapias são caras (Wedemeyer, Dore e Ward, 2015). No Brasil, de acordo com o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções (2015)”, três DAAs são fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da HCC: sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir (Brasil, 2015).

Em síntese, 25 anos após a identificação do VHC, DAAs são desenvolvidos e revolucionam o tratamento da infecção pelo VHC, proporcionando assim, perspectivas em relação à cura abrangente de uma infecção viral crônica em seres humanos (Chung e Baumert, 2014).

2.2 HEPATITE C CRÔNICA: ESTADO NUTRICIONAL

A doença hepática crônica resulta em grande impacto nutricional, independentemente de sua etiologia, pois o fígado exerce funções relevantes em vias bioquímicas envolvidas na metabolização de diversos nutrientes essenciais à vida (Kalaitzakis, 2014).

A patogênese da desnutrição em pacientes cirróticos, ainda não foi completamente elucidada. Contudo, alguns fatores atribuídos à desnutrição nessa população são considerados relevantes como a 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 (Thandassery e Montano-Loza, 2016).

A desnutrição é uma das complicações mais frequentes em pacientes cirróticos e associa-se à pior qualidade de vida (Boulhosa *et al.*, 2013), sobrevida reduzida (Alberino *et al.*, 2001) e mortalidade hospitalar elevada (Sam e Nguyen, 2009). Há evidências que a desnutrição esteja envolvida também em complicações da cirrose hepática como, por exemplo, no agravamento

da ascite, da encefalopatia hepática, da peritonite bacteriana espontânea e da síndrome hepatorenal (Alvares-Da-Silva e Reverbel Da Silveira, 2005). A desnutrição exerce ainda efeito importante na perda de massa muscular esquelética (MME) ou sarcopenia em pacientes cirróticos (Kim e Jang, 2015).

A prevalência de desnutrição em pacientes com hepatite C crônica pode variar de acordo com o estágio da doença hepática e com o método utilizado para a avaliação nutricional. Em estudo conduzido por Ismail *et al.* (2012), por meio da Avaliação Global Subjetiva (AGS), foi avaliado o estado nutricional de 300 pacientes com HCC [sem cirrose ($n = 100$); cirrose compensada ($n = 100$); cirrose descompensada ($n = 100$)]. Dentre os pacientes sem cirrose hepática, 14,0% foram considerados moderadamente desnutridos ou com suspeita de desnutrição. Essa taxa se elevou de maneira relevante em vigência de cirrose hepática, sendo que 64% e 98,0% dos pacientes com cirrose compensada e descompensada, respectivamente, foram considerados gravemente desnutridos pela AGS. A detecção de desnutrição em fase precoce da doença hepática foi um ponto de destaque do trabalho de Ismail e cols. 2012. Contudo, sabe-se que a desnutrição aumenta de forma progressiva de acordo com o grau de acometimento da função do fígado.

Em outro estudo, a avaliação nutricional foi realizada em 60 pacientes com cirrose atribuída a diferentes etiologias. Dentre as várias causas de hepatopatias, foi verificado que a etiologia alcoólica associava-se à maior prevalência de ascite e encefalopatia hepática. Com base na avaliação nutricional, pacientes com cirrose etanólica apresentavam menor espessura da prega cutânea tricipital que pacientes com cirrose atribuída a outras etiologias (Roongpisuthipong *et al.*, 2001).

Em investigação realizada no Brasil, pacientes cirróticos com HCC ($n = 34$), acompanhados ambulatorialmente, a frequência de desnutrição foi muito variável de acordo com o método de avaliação nutricional empregado: 0,0% pelo índice de massa corpórea (IMC), 5,9% pelo perímetro muscular do braço (PMB), 17,6% pela prega cutânea tricipital (PCT), 35,3% pela avaliação global subjetiva (AGS) e 79,4% pela dinamometria (Gottschall *et al.*, 2004).

Apesar da tendência de se relacionar a cirrose hepática à desnutrição, observa-se frequentemente que o excesso de gordura corporal também tem sido identificado em hepatopatas, como tendência mundial (NCD-RisC, 2016), inclusive naqueles em fases iniciais da cirrose hepática, isto é, em quadros compensados. No trabalho descrito anteriormente, que incluiu pacientes com HCC ($n=34$) atendidos ambulatorialmente, avaliou-se o IMC. O grau de função hepática avaliado pelo escore *Child-Turcotte-Pugh*, foi estabelecido como escore A ou

B em 27 (79,5%) indivíduos. Ao avaliar o IMC, 38,2% e 61,8% dos pacientes cirróticos com HCC foram classificados como eutróficos e sobrepeso, respectivamente (Gottschall, *et al.*, 2004).

Em estudo conduzido pelo nosso grupo, em que foram alocados pacientes com HCC, sendo 38, com cirrose compensada e 90, sem cirrose hepática, IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ foi verificado em 60,0% dessa população. Quando a composição corporal desses pacientes foi avaliada, por meio da bioimpedância elétrica (BIA), o excesso de gordura corporal foi identificado em 74,5% dos pacientes com HCC (Diniz, 2014). Em outro estudo, também conduzido pelo nosso grupo de pesquisa, em que foram incluídos pacientes com hepatite B ou C crônica ($n=230$), foram identificados sobrepeso e obesidade em 33,5% e 21,3% dos pacientes avaliados, respectivamente. Além deste aspecto, sobrepeso/obesidade associou-se à esteatose hepática e à presença de comorbidades como *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia e hipertensão (Dos Reis Menta *et al.*, 2015).

Portanto, a avaliação do estado nutricional torna-se parte integrante do exame clínico. Em hepatopatas, especialmente nos cirróticos, a AGS e a mensuração da PCT e do PMB são recomendadas pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) para a detecção de desnutrição nesses pacientes (Plauth *et al.*, 2006).

Adicionalmente, no contexto de hepatopatia, a análise da composição corporal é outra ferramenta empregada para avaliação do estado nutricional, particularmente quando o foco é direcionado ao estudo da massa muscular esquelética (Giusto *et al.*, 2015; Hanai *et al.*, 2015).

2.2.1 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA BIOIMPEDÂNCIA E PELA DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DXA)

A avaliação da composição corporal é outro instrumento relevante para investigação do estado nutricional de indivíduos ou populações (Lukaski *et al.*, 1985). Os valores de massa magra (kg) e da massa gorda (%) têm sido o padrão mais utilizado para avaliar a composição corporal. O uso da porcentagem de massa magra não reflete adequadamente o estado nutricional, pois a massa magra diminui de forma linear na proporção em que a porcentagem de gordura aumenta. Além disso, a influência da altura, do peso e da idade deve ser considerada ao aferir os componentes da composição corporal. Uma das estratégias utilizadas para minimizar essa influência é o uso do índice de massa livre de gordura (IMLG) e do

índice de massa gorda (IMG), que são calculados dividindo a massa magra (kg) e a massa gorda (kg), respectivamente, pela altura (metros) ao quadrado (Kyle, Piccoli e Pichard, 2003).

Vários métodos são utilizados para avaliar a composição corporal. A densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA), a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) destacam-se pela alta confiabilidade e pela precisão em mensurar a massa gorda e a massa magra. Contudo, o alto custo, o acesso limitado aos equipamentos em alguns locais e os efeitos da exposição à radiação, em conjunto, limitam o uso rotineiro da TC e da RM na prática clínica. Dentre os exames, a DXA torna-se um método alternativo e pode ser utilizada tanto na pesquisa como na prática. Por meio deste exame, é possível mensurar os três componentes corporais: gordura, osso e músculo (massa magra). Vale ressaltar que a DXA expõe o paciente à radiação mínima, mas não é possível sua aplicação à beira do leito e seu custo é alto (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

Em adição aos métodos de avaliação da composição corporal, a Bioimpedância Elétrica (BIA) possui algumas peculiaridades que viabilizam o uso dessa ferramenta no atendimento clínico. Dentre elas destacam-se a execução rápida, a reprodutibilidade, o custo baixo e por ser considerada técnica não invasiva. O equipamento portátil facilita o emprego dessa metodologia em pacientes ambulatoriais e hospitalizados e/ou acamados (Kyle *et al.*, 2004a; Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). No consenso *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), o uso da BIA é recomendado para avaliação da MME em locais de pesquisa e na prática clínica (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

A partir da aplicação de corrente elétrica alternada e de baixa intensidade, por meio da BIA, é possível avaliar dois componentes básicos a resistência (R) e a reatância (Xc), os quais são parâmetros essenciais utilizados na análise da composição corporal (Zarowitz e Pilla, 1989; Piccoli *et al.*, 2002). O organismo é constituído pelos fluídos intracelulares e extracelulares, que se comportam como condutores elétricos e pelas membranas celulares, que atuam como condensadores elétricos (Lukaski *et al.*, 1985).

Resistência é determinada pela passagem de corrente elétrica nas soluções eletrolíticas intracelulares e extracelulares. A reatância relaciona-se ao efeito resistivo na passagem de corrente elétrica devido à capacitância produzida pelas interfaces teciduais e membranas celulares. Essas estruturas comportam-se como capacitores para a passagem da corrente (Piccoli *et al.*, 2002).

Tecidos magros são bons condutores de corrente elétrica pois contém maior quantidade de água e eletrólitos e, assim, fornecem baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Em oposição, a gordura, ossos e pele apresentam baixa condutividade e alta resistência (Eliss *et al.*, 2000; Oliveira *et al.*, 2010).

A técnica da BIA é baseada em equações de regressão que usam a resistência e reatância para estimar a quantidade de água corporal, massa magra, massa gorda e massa celular (Barbosa-Silva *et al.*, 2003). O uso adequado da BIA depende de equações específicas para cada população. Dessa maneira, a utilização da BIA torna-se limitada em situações clínicas específicas como, por exemplo, em indivíduos que apresentem distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico (Kyle *et al.*, 2004b).

A BIA apresenta correlação com outros métodos de avaliação da composição corporal. No **Quadro 1**, estão descritos estudos em que foi avaliada a concordância da BIA à outros métodos considerados como padrão ouro na análise da composição corporal.

Quadro1. Estudos sobre a concordância da BIA a outros métodos considerados “padrão-ouro” empregados para a avaliação da composição corporal.

Autor/ano	População	Padrão ouro	Resultados e observações
Janssen <i>et al.</i> ,2000	388 adultos saudáveis (18-86 anos)	RM	O coeficiente de correlação foi de $r=0.86$. A BIA é válida para a análise da MME em adultos saudáveis.
Valliant e Tidwell, 2007	100 mulheres afro-americanas (18-40 anos)	DEXA	Para avaliação da porcentagem de gordura, o coeficiente de correlação de Pearson 0,94 ($p = 0,01$) indicou boa correlação entre os dois métodos e não houve diferença estatística significativa entre as médias ($p = 0,72$). A BIA é um método adequado para avaliar composição corporal em mulheres adultas.
Kushner <i>et al.</i> ,1990	12 mulheres obesas submetidas à perda de peso a uma taxa média de 1,16 kg/semana	D ₂ O	Correlações altamente significativas foram obtidas entre D ₂ O e BIA ($r = 0,971$). A BIA, com o objetivo de avaliar alterações da composição corporal, é um método útil para o uso na prática clínica.
Kyle <i>et al.</i> ,2005	Grupo controle: homens ($n = 246$) e mulheres ($n = 198$); Pacientes transplantados: homens ($n=213$) e mulheres ($n=113$)	DEXA	MME apresentou correlação significativa para voluntários e pacientes: ($r^2 = 0,95$) e ($r^2 = 0,91$), respectivamente. A BIA permite a mensuração da MME em voluntários saudáveis e pacientes, na faixa etária entre 22 e 94 anos de idade.
Siqueira Vassimon <i>et al.</i> ,2011	Grupo controle: 12 indivíduos; Casos: 22 pacientes HIV ⁺ ; 10 pacientes HIV ⁺ + LIPO ⁺	DEXA	Para a análise da gordura corporal e da massa livre de gordura, foi observada boa correlação entre a BIA e a DEXA em todos os grupos ($p < 0,05$): Grupo controle, $r = 0,60$ e $r = 0,73$; HIV ⁺ , $r = 0,85$ e $r = 0,92$; HIV ⁺ + LIPO ⁺ , $r = 0,79$ e $r = 0,93$, respectivamente.
Sun <i>et al.</i> ,2005	591 indivíduos saudáveis	DEXA	Para a análise da % GC, a correlação entre a BIA e DEXA foi de 0,88. A % GC média determinada pela BIA ($32,9 \pm 8,0\%$) foi significativamente menor que a mensurada pela DEXA ($34,7 \pm 8,6\%$). A BIA é boa alternativa para estimar % GC quando os indivíduos estão dentro da faixa de normalidade da gordura corporal. A BIA tende a superestimar % GC em indivíduos magros e subestimar % GC em indivíduos obesos.

BIA, bioimpedância elétrica; DEXA, densitometria por dupla emissão de raios-X; D₂O, diluição do óxido de deutério; HIV, vírus da imunodeficiência adquirida; LIPO⁺, lipodistrofia presente; MME, massa muscular esquelética; RM, ressonância magnética; % GC, porcentagem de gordura corporal.

Outro método empregado para a avaliação do estado nutricional é a DXA, que é considerada uma alternativa adequada para distinguir entre massa gordura, conteúdo mineral ósseo e massa magra. Esse método tem sido amplamente utilizado para a avaliação da massa muscular em investigações sobre sarcopenia (Chen *et al.*, 2014).

A DXA foi primeiramente desenvolvida com o intuito de avaliar o conteúdo mineral ósseo para diagnóstico da osteoporose, contudo, os avanços tecnológicos permitiram que por meio dessa técnica fosse possível analisar a composição corporal total ou segmentar (cabeça, tronco e membros) (Albanese *et al.*, 2003).

Os componentes de um *scanner* DXA incluem tubo de raios-X; filtro de *K-Edge* os quais geram raios-X em dois picos principais de energia alta e baixa energia; detector que recebe os raios-X e computador integrado ao sistema (Devita e Stall, 1999).

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

A DXA fornece as informações em gramas como a massa gorda, massa magra, o teor mineral ósseo (BMC) total e dos segmentos do corpo. Ainda, são fornecidas, a massa gorda em porcentagem e a densidade mineral óssea (DMO) total (g/cm^2) (Albanese *et al.*, 2003). Essa técnica possui características boa reprodutibilidade, execução simples e rápida, fornece irradiação mínima e não depende de outras medições, como por exemplo a altura e o peso (Laskey, 1996).

Em diversos estudos, especialmente naqueles de validação da mensuração da composição corporal, a DXA tem sido considerada exame “padrão-ouro”. Além deste aspecto, esse exame de imagem é utilizado como referência para a adoção de determinados pontos de corte para outros métodos de avaliação nutricional em populações saudáveis e em doentes (Bedogni *et al.*, 2001; Kyle *et al.*, 2005; Valliant e Tidwell, 2007; Siqueira Vassimon *et al.*, 2011; Shakibae *et al.*, 2015).

Em estudo conduzido com 198 pacientes cirróticos, a DXA foi considerada método adequado para avaliar a massa gorda e a massa livre de gordura comparado a outros métodos considerados “padrão-ouro” que foram a quantificação de proteínas totais por análise da ativação de nêutrons, o quantitativo de água corporal total por meio da diluição com deutério e o conteúdo mineral ósseo pela DXA. A massa livre de gordura foi calculada pela soma de todos estes compartimentos e a massa gorda foi obtida pela diferença entre o peso total e a massa livre de gordura (Strauss *et al.*, 2000).

2.2.2 HEPATITE C CRÔNICA: DEPLEÇÃO DA MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA

Sarcopenia palavra com derivação dos termos gregos, *sark*=carne; *penia*=perda é uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa e de força muscular, está associada a maiores riscos de deficiência física, má qualidade de vida e morte (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

Embora a sarcopenia seja condição clínica mais comumente evidenciada em idosos, não se torna exclusiva dessa faixa etária. Vários fatores associam-se ao aparecimento dessa entidade, dentre eles destacam-se desnutrição, caquexia, inabilidade física, doenças inflamatórias e distúrbios endócrinos. Em indivíduos mais jovens, a perda de massa e de força muscular causada pelos fatores descritos acima é geralmente menos relevante, pois nessa população, tanto a massa como a força ainda estão preservadas (Muscaritoli *et al.*, 2010).

Atualmente, para o diagnóstico de sarcopenia, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) recomenda a identificação de massa muscular baixa aliada à função muscular reduzida identificada pela força muscular ou desempenho físico comprometidos (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). No entanto, a maioria dos estudos utiliza como indicador de sarcopenia, a avaliação da massa muscular de forma exclusiva, sendo que a sarcopenia associa-se ao pior prognóstico (Lang *et al.*, 2010).

A prevalência de sarcopenia em pacientes com cirrose hepática varia em torno de 40,0% a 76,0% (**Quadro 2**). A variação desses valores pode ser atribuída à vários fatores, dentre eles ressalta-se a ausência de uniformidade dos critérios para a definição de sarcopenia em hepatopatas. A maioria dos estudos que abordam esse tema incluem pacientes com cirrose hepática já estabelecida e hepatopatias associadas a diferentes etiologias (Kim e Jang 2015).

Geralmente, a maioria dos pacientes com doença hepática ao atingirem o estágio de cirrose já estará com idade superior a 50 anos. Na literatura é bem documentado que a massa muscular aumenta até a idade de 20 anos, é estável entre 20 e 50 anos e sofre redução progressiva a partir dos 50 anos de idade, alcançando diminuição de 1,0% ao ano. Dessa maneira, no contexto da cirrose hepática observa-se a combinação de cofatores como idade avançada associada à interferência do grau de hepatopatia no estado nutricional dessa população (Dasarathy, 2012).

Em geral, a sarcopenia está associada à diminuição da capacidade funcional e à maior mortalidade e morbidade (Janssen, 2010). Em estudo desenvolvido com pacientes cirróticos em lista para transplante hepático ($n=163$), foi demonstrado associação entre depleção de massa muscular (sarcopenia) e mortalidade ($RC=2,21$; $p=0,008$). Quando se avaliou a mortalidade no período pós-transplante hepático, foi observado que a depleção de massa muscular associou-se à mortalidade, sendo que a taxa de sobrevida/ano foi de 49,7% e 87,0% em pacientes com menor e maior quartil da área do músculo psoas, respectivamente. Esses dados foram reavaliados três anos depois do transplante hepático e a sobrevida/ano foi de 26,4% e 77,2% em pacientes com menor e maior quartil da área do músculo psoas, respectivamente (Englesbe *et al.*, 2010).

Similarmente, outro estudo com pacientes no período pós-transplante hepático, a sarcopenia associou-se à mortalidade ($RC = 4,84$; $p<0,001$) (Kaido *et al.*, 2013), ainda, houve associação da depleção muscular e mortalidade em pacientes com carcinoma hepatocelular ($RC=2,04$; $p=0,02$) (Meza-Junco *et al.*, 2013). A sarcopenia em pacientes cirróticos tem sido associada com a gravidade da disfunção hepática e a presença de complicações relacionadas à sepse (Montano-Loza *et al.*, 2012) e à encefalopatia hepática (Montano-Loza, Duarte-Rojo e Rose, 2014). Outro dado relevante observado em hepatopatas sarcopênicos é o aumento da permanência hospitalar decorrente do transplante hepático nesta população (Dimartini *et al.*, 2013). No **Quadro 2**, estão descritos estudos que avaliaram a relevância clínica da sarcopenia em pacientes cirróticos.

Outro dado que reforça a relevância da sarcopenia no contexto da doença hepática crônica é a proposta de inclusão da sarcopenia como um critério adicional para avaliação do prognóstico de pacientes que aguardam o transplante hepático. A sarcopenia (MME baixa) foi acrescentada ao escore de MELD, isto é, escore MELD-Sarcopenia. Essa ferramenta associou-se à melhor predição de mortalidade em pacientes cirróticos quando comparado ao escore MELD sem a inclusão dessa variável. Esse achado apresenta grande importância

clínica, principalmente em pacientes com menores escores de MELD, os quais representam menor risco de mortalidade. Contudo, a adição da sarcopenia ao escore de MELD elevou em aproximadamente 10 pontos o resultado final desse escore (Montano-Loza *et al.*, 2015).

Além deste aspecto, os pacientes com cirrose podem desenvolver perda simultânea de músculo esquelético e ganho de tecido adiposo, culminando em uma condição denominada "obesidade sarcopênica". Ainda, a depleção muscular é caracterizada tanto pela redução do tamanho do músculo e aumento da proporção de gordura intermuscular e intramuscular, denominado de "mioesteatose" (Thandassery e Montano-Loza, 2016). Essa condição clínica têm despertado a atenção de pesquisadores e profissionais de saúde, pois se associam à maior morbidade e mortalidade destes pacientes (Stenholm *et al.*, 2008).

Quadro 2. Estudos clínicos sobre a prevalência e a relevância clínica da massa muscular baixa avaliada por métodos diferentes em cirróticos.

Referência	Cirróticos	Método	Ponto de corte	Prevalência	Relevância clínica
Montano-Loza <i>et al.</i> , 2012	112	TC	L3 SMI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (mulheres); $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (homens)	40,0%	Sarcopenia associa-se à mortalidade (RC = 2,26).
Tandon <i>et al.</i> , 2012	142	TC	L3SMI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (mulheres); $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (homens)	41,0%	Sarcopenia associa-se à mortalidade (RC = 2,36)
Cruz <i>et al.</i> , 2013	234	TC	L3SMI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (mulheres); $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (homens)	70,0%	SMI associa-se à sobrevida no pós-transplante (RC = 0,97)
Durand <i>et al.</i> , 2014	562	TC	TPMT	ND	TPMT/altura é preditor de mortalidade independentemente do MELD
Hanai <i>et al.</i> , 2015	130	TC	L3 SMI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (mulheres); $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (homens)	68,0%	Sarcopenia associa-se à mortalidade (RC = 3,03)
Hayashi <i>et al.</i> , 2013	50	BIA DM	SMI $\leq 6,87 \text{ kg}/\text{m}^2$ (homens); $\leq 5,46 \text{ kg}/\text{m}^2$ (mulheres) $\leq 24 \text{ kg}$ (homens); $\leq 14 \text{ kg}$ (mulheres)	40,0%	Sarcopênicos: menor ingestão energética/peso ideal e se exercitavam menos
Boulhosa <i>et al.</i> , 2013	160 HCC	BIA	ND	ND	Redução da qualidade de vida correlaciona-se à depleção da MME ($r = 0,301$; $p < 0,0001$)
Kotoh <i>et al.</i> , 2005	57	BIA	rFFM (%) = [FFM paciente / FFM controle (ajustada por altura $\times 100$)	ND	Massa magra associa-se com albumina (RC = 3,86)
Giusto <i>et al.</i> , 2015	59	PMB	<percentil 10	52,5%	PMB (RC = 1,05) e FFMI (RC = 1,12) foram preditores de mortalidade no pós-transplante
		DEXA	FFMI < percentil 10; ASMI = 7,26(homens); 5,45 (mulheres)	52,5%	
		DM	< p10	42,0%	
		TC	TC L3 SMI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (mulheres); $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (homens)	39,0%	
Alberino <i>et al.</i> , 2001	212	PMB	<percentil 5	76,0%	Depleção de MME é preditor de sobrevida
Merli <i>et al.</i> , 2013	300	PMB	<percentil 5	25,0%	Depleção muscular é fator de risco para encefalopatia (RC = 3,4) e encefalopatia mínima (RC = 2,15)
		DM		39,0%	
Caregaro <i>et al.</i> , 1996	120	PMB/PCT	<percentil 5	48,0%	Percentil <5 associa-se com menor sobrevida

ASMI, *apendicular skeletal muscle index*; BIA, bioimpedância; DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*; DM, dinamometria; r FFM *relative fat free mass*; FFMI, *fat free mass index*; HCC, hepatite C crônica; ND, não determinada; PB, perímetro do braço; PCT; prega cutânea tricipital; PMB, perímetro muscular do braço; RC, razão de chances, SMI *skeletal muscle index*; TC, tomografia computadorizada; TPMT, *transverse psoas muscle thickness*.

A patogênese da sarcopenia nas doenças hepáticas é multifatorial e não totalmente compreendida, contudo vários mecanismos têm sido propostos. Dentre eles destacam-se as alterações da ingestão alimentar, os distúrbios metabólicos e a má-absorção (**Figura 2**).

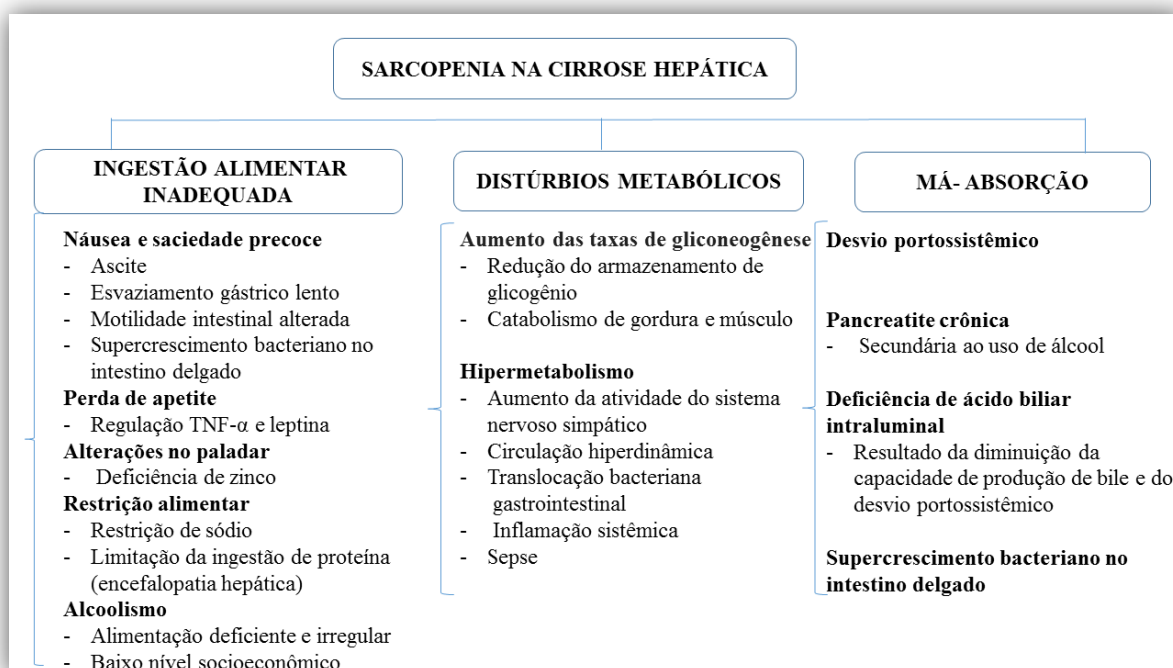


Figura 2. Patogênese da sarcopenia na cirrose hepática. **Fonte:** Adaptado de Kim e Jang, 2015.

Adicionalmente, concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada estão reduzidas em pacientes cirróticos. Essa alteração interfere de forma negativa na síntese de proteína muscular esquelética. Os pacientes com cirrose hepática apresentam-se susceptíveis a várias complicações que podem agravar a proteólise do músculo esquelético e ocasionar a diminuição da síntese proteica no fígado. As principais complicações associadas com a depleção de massa muscular são os processos infecciosos como peritonite bacteriana espontânea (PBE), pneumonia (PMN), infecção do trato urinário (ITU), celulite e encefalopatia hepática (Dasarathy, 2012).

Hiperamonemia decorrente da incapacidade do fígado em converter amônia em ureia e amônia é identificada em biópsias de músculo esquelético de pacientes cirróticos. A hiperamonemia aumenta a expressão da miostatina, substância envolvida na inibição da hiperplasia/hipertrofia do músculo esquelético. Esse mecanismo ocorre pela ativação da

proteína quinase do IKB [do inglês *IκB kinase* (IKK)] pela amônia, o que ocasiona a translocação nuclear do fator NF-κB e ligação do NF-κB subunidade p65 a locais específicos junto a região promotora e, assim, promove a transcrição do gene da miostatina (Qiu *et al.*, 2013).

Contudo, a desnutrição e a sarcopenia apresentam ambas impacto negativo na sobrevida, na qualidade de vida, e na resposta ao estresse. Apesar do papel importante da desnutrição e da sarcopenia como fatores prognósticos em pacientes cirróticos, estas avaliações são frequentemente negligenciadas. Na prática clínica, sabe-se que a avaliação nutricional em hepatopatas é complexa, particularmente em casos de alterações dos fluidos corporais. Vale ressaltar que a retenção de líquidos e a presença do excesso de peso podem interferir na avaliação da desnutrição e mascarar esse quadro nos pacientes com doenças hepáticas crônicas (Thandassery e Montano-Loza, 2016).

Os estudos que avaliam a associação entre VHC e depleção da massa muscular são escassos, especialmente em fases iniciais da HCC, isto é, antes do desenvolvimento da cirrose. Assim, a avaliação da prevalência e a investigação de fatores de risco relacionados com a depleção muscular em pacientes infectados pelo VHC tornam-se relevantes. Esses achados favoreceriam a abordagem integral desses pacientes com uma visão que vai além da hepatopatia. Nesse contexto, a avaliação nutricional particularmente o rastreamento de desnutrição e de alterações da massa muscular tornam-se essenciais (Gowda *et al.*, 2014).

2.2.3 HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

A avaliação da força muscular é um dos parâmetros preconizados pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) para avaliação da sarcopenia. São poucos os métodos utilizados para a mensuração da força muscular que foram validados. Dentre os recomendados pelo EWGSOP estão: a força de preensão manual, a flexão e extensão do joelho e o pico de fluxo expiratório (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).

A aferição da força máxima voluntária da preensão manual ou dinamometria é um método de avaliação do estado nutricional considerado eficaz na análise da função muscular (Klidjian *et al.*, 1980; Luna-Heredia *et al.*, 2005). Dentre suas características, destacam-se simplicidade, rapidez, custo baixo e o fato de ser um teste não invasivo.

Na desnutrição, a função muscular esquelética é alterada e há redução da força muscular (Norman *et al.*, 2005). As alterações da função muscular são detectadas de forma mais precoce que as mudanças nos parâmetros antropométricos e laboratoriais (Jeejeebhoy, 2000). Ainda, a força de preensão realizada por meio da dinamometria representa uma medida indireta da força total do corpo (Moreira *et al.*, 2003).

Em hepatopatas, verifica-se maior prevalência de desnutrição quando se utiliza a força de preensão manual em comparação a outros métodos de avaliação do estado nutricional. Em estudo clínico realizado com o objetivo de identificar um método de avaliação que oferecesse diagnóstico nutricional seguro e eficiente em 129 pacientes cirróticos, comparou a força de preensão manual, o ângulo de fase e a avaliação global subjetiva. A prevalência de desnutrição detectada foi de 69,3%, 34,1% e 20,2% de acordo com indicador de avaliação nutricional empregada, dinamometria, AF e AGS, respectivamente (Fernandes *et al.* (2012),

Outro estudo realizado com 119 pacientes cirróticos, a dinamometria foi o método de avaliação nutricional que identificou o maior número de pacientes desnutridos 58,8%, seguido pelos pela PCT, 34,5%; perímetro do braço (PB), 31,1%; PMB, 29,4%; espessura do músculo adutor do polegar, 14,3%; AGS, 6,7% e IMC, 5,9% (Nunes *et al.*,2012). Estudo conduzido por Gottschall *et al.*, (2015), em que foram incluídos 94 portadores de hepatite C crônica sem cirrose, a prevalência de desnutrição foi de 60,6%, 53,2% e 6,4% de acordo com os métodos, dinamometria, AGS (validada pelo *Royal Free Hospital*) e IMC, respectivamente. Em outro estudo em que foram incluídos 58 pacientes com hepatite C crônica sem cirrose, demonstrou que a frequência de desnutrição de acordo com a força do aperto de mão foi de 57,7% e 68,8% em indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente (Bruch *et al.*, 2016).

Estudo multicêntrico foi conduzido com 363 pacientes com objetivo de comparar o desempenho de dois métodos de avaliação da força muscular. A força muscular foi mensurada por meio da força de preensão manual e com a resistência e reatância ajustada pela altura. Houve associação entre resistência e reatância e força de preensão manual independente de outros preditores como idade e sexo. A reatância e resistência ajustadas pela altura foram correlacionadas positivamente e negativamente, respectivamente, ao aumento da força de preensão manual. Com base nos resultados desse estudo, os autores concluíram que a reatância e resistência seriam potenciais indicadores da força muscular, especialmente, em indivíduos incapazes de realizar o teste de força de preensão manual (Norman *et al.*2009).

2.2.4 ÂNGULO DE FASE E HEPATITE C CRÔNICA E CIRROSE

O ângulo de fase (AF) é um dos parâmetros obtidos a partir da BIA e é estimado pela relação direta entre resistência e reatância: (Baumgartner *et al.*, 1988)

$$\text{Ângulo de fase} = \arctan(\text{reatância/resistência}) \times 180^\circ/\pi$$

Por definição, AF é positivamente associado à reatância e negativamente associado à resistência (Baumgartner *et al.*, 1988). O AF tem sido interpretado como indicador da integridade da membrana e da distribuição de líquidos entre o meio intracelular e extracelular (Schwenk *et al.*, 2000). AF baixo sugere morte celular ou decréscimo da integridade celular; AF elevado sugere membrana celular intacta (Selberg e Selberg, 2002). Assim, o AF tem sido usado como indicador do estado nutricional (Selberg e Selberg, 2002), sendo um dos indicadores mais sensíveis de desnutrição (Fernandes *et al.*, 2012).

A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomenda o uso do AF ou da massa celular corporal, ambos obtidos pela BIA, para avaliação da desnutrição em pacientes com doenças hepáticas (Plauth *et al.*, 2006).

Em relação a outros indicadores nutricionais, o AF tem a vantagem de ser útil mesmo em indivíduos com alterações de fluidos corporais ou naqueles em que não é possível medir o peso corporal. Ainda, não depende de equações de regressão para ser obtido, diferentemente dos outros parâmetros da bioimpedância, como a massa corporal magra (Paiva *et al.*, 2011).

Vale ressaltar o efeito preditor do AF em avaliar a morbidade e mortalidade em diversas situações clínicas. Dentre elas destacam-se as neoplasias (Gupta *et al.*, 2004; Norman *et al.*, 2010), infecção pelo HIV/AIDS (Ott *et al.*, 1995; Schwenk *et al.*, 2000), doença renal crônica dialítica (Fein *et al.*, 2002), senilidade (Wirth *et al.*, 2010), doenças cardíacas (Doesch *et al.*, 2010), cirurgias (Barbosa-Silva *et al.*, 2005) e doença pulmonar obstrutiva crônica (Slinde *et al.*, 2005).

Trabalhos que avaliam o AF na hepatite C crônica são poucos escassos e apresentam grande heterogeneidade do valor de ponto de corte usado nos diversos estudos. O **Quadro 3** apresenta estudos sobre a relevância clínica do AF em pacientes com doença hepática crônica.

Quadro 3. Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática.

Referência	População	Ponto de corte (AF)	Relevância clínica
Selberg e Selberg, 2002	305 pacientes	$\leq 5,4$	A média do AF foi $5,4 \pm 1,5$. AF não foi relacionado à pontuação do Child-Turcotte-Pugh. Pacientes com $AF \leq 5,4$ apresentaram menor sobrevida.
Antaki <i>et al.</i> , 2008	20 pacientes com HCC	Não estabelece	Não houve diferença dos valores de AF em relação ao estadiamento da hepatopatia: 7,0 e 7,1 para pacientes classificados como Metavir (F1/F2) e Metavir (F3/F4), respectivamente. Resistência e reactância também não diferiram entre os grupos com menor e maior fibrose histológica.
Kahraman <i>et al.</i> , 2010	37 pacientes com HCC	Não estabelece	Houve redução do AF em pacientes com HCC genótipo 3 que estavam em tratamento antiviral. A redução do AF associou-se ao aumento dos efeitos adversos da terapia antiviral (cefaleia, fadiga e sintomas gripais).
Wagner <i>et al.</i> , 2011	71 pacientes	$< 5,0$	AF baixo foi observado em 81,2 %, 31,6% e 31,7 % pacientes com menos de cinco anos, com cinco a dez anos e com mais de dez anos de transplante hepático, respectivamente.
Fernandes <i>et al.</i> , 2012	129 pacientes	Barbosa-Silva <i>et al.</i> , 2005	AF baixo foi encontrado em 34,1% pacientes. Cirróticos classificados como Child-Turcotte-PughC apresentaram menores valores de AF que aqueles classificados como Child-Turcotte-PughA e B. Pela curva ROC, o valor de ponto de corte do AF de 5,44 foi estabelecido para essa população.
Peres <i>et al.</i> , 2012	66 pacientes	$\leq 5,2$	A mediana (min-máx) do AF foi 5,18 (1,86 - 8,40). Pacientes bem nutridos pela AGS e sem encefalopatia hepática apresentaram maiores valores de AF. Esse parâmetro correlacionou-se de forma positiva com o PB, com o PMB e com a albumina. Foi observada correlação negativa entre AF e idade. Não houve correlação entre o AF, escore de Child-Turcotte-Pugh e ascite. Valores de $AF \leq 5,2$ associaram-se à elevação da mortalidade (RC = 2,5; IC95%: 1,85 - 6,01).
Dorna <i>et al.</i> , 2013	135 pacientes com HCC	Não estabelece	A média do AF $6,5 \pm 0,8$. AF correlacionou-se de forma positiva às medidas antropométricas (PB, PMB e AMB). Não houve associação entre AF e perfil lipídico.
Vulcano <i>et al.</i> , 2013	43 pacientes	Barbosa-Silva <i>et al.</i> , 2005	AF baixo foi encontrado em 55,8 % dos pacientes. Reatância e AF apresentaram correlação inversa com os escores de Meld e de Child-Pugh.
Ferreira <i>et al.</i> , 2013	17 pacientes	Não estabelecido	Antes do transplante a média do AF era $5,4 \pm 1,2$ e um ano após o transplante o valor do AF era de $5,8 \pm 1,3$ ($p < 0,05$).
Fernandes <i>et al.</i> , 2013	195 pacientes	$< 5,4$	Média do AF foi de $5,79 \pm 1,20$. Pacientes classificados como Child C apresentaram menores valores do AF comparado aos pacientes Child A e B.
Ruiz-Margáin <i>et al.</i> , 2015	249 pacientes	$\leq 4,9$	AF baixo foi encontrado 54% dos pacientes. AF baixo foi associado à mortalidade (RC = 2,15, IC95% = 1,18-3,92).
Liboredo <i>et al.</i> , 2015	18 pacientes	Barbosa-Silva <i>et al.</i> , 2005	AF baixo foi observado em 77,8 % dos pacientes. AF não se correlacionou com PB, PMB, PCT, DM e com os parâmetros bioquímicos e de gravidade de doença hepática (escores Child e MELD).
De Souza Dorna <i>et al.</i> , 2016	135 pacientes (HCC -F0-F4)	6,43/5,94/6,72	A média do AF foi de $6,5 \pm 0,8$. AF foi preditor de fibrose avançada. Os pontos de corte de AF associados com fibrose avançada para dados combinados, para mulheres e para homens foram 6,43, 5,94 e 6,72 respectivamente.

AF, ângulo de fase; AGS, avaliação global subjetiva; DM, dinamometria, HCC, hepatite C crônica; PCT, prega cutânea tricípital; PMB, perímetro muscular do braço

2.3 HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA

Além do acometimento do parênquima hepático, várias manifestações extra-hepáticas são observadas em pacientes com doenças crônicas do fígado. Dentre elas, destacam-se as alterações da cinética óssea. Particularmente na vigência de cirrose hepática, verifica-se diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea (George *et al.*, 2009; Alcalde Vargas *et al.*, 2012; Schiefke *et al.*, 2005).

Osteoporose é definida como “enfermidade sistêmica do esqueleto, caracterizada por massa óssea rarefeita e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com aumento da fragilidade dos ossos, promovendo risco elevado de fraturas” (WHO, 1994).

A prevalência de osteoporose, segundo os critérios da densitometria óssea, em pacientes com hepatopatias crônicas varia de 24,0% a 38,0% (Guañabens e Parés 2010). Recentemente, foi demonstrado por meta-análise que a prevalência de osteoporose atinge valores de 34,7% em pacientes com cirrose hepática (Lupoli *et al.*, 2016.). Na hepatite C crônica, osteopenia foi detectada em 60,0% e osteoporose em 20,0% dos pacientes avaliados (Schiefke *et al.*, 2005). A prevalência de fraturas em pacientes com afecção hepática crônica varia de 7,0% a 35,0% (Botina *et al.*, 2011). Taxas mais elevadas são identificadas em pacientes imunossuprimidos, alcoolistas e com doença hepática colestática (Guañabens e Parés, 2010).

Em pacientes com hepatopatia, diversos fatores estão envolvidos na etiologia da osteoporose. Dentre eles destacam-se o estado nutricional, a presença de alcoolismo (ingestão de álcool ≥ 3 unidades por dia), o sedentarismo, o uso de drogas lícitas/ilícitas e o grau de comprometimento da função hepática (Furtado *et al.*, 2010). Outros fatores relacionados à osteopenia/osteoporose também devem ser considerados como idade, uso de corticoterapia oral (≥ 5 mg por três meses), baixo índice de massa corporal (≤ 19 kg/m²), presença de outras comorbidades como *diabetes mellitus*, fraturas na idade adulta e história familiar de fratura do quadril (Collier, 2007). Recentemente, foi identificada associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons por períodos superiores há cinco anos e maior risco de fraturas ósseas em portadores crônicos do VHC (Mello *et al.*, 2012).

Na literatura a relação entre a hepatite C e massa óssea é controversa, há estudos que identificaram a hepatite C como fator de risco para depleção de massa óssea (Luchi *et al.*, 2005; Schiefke *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2012; Lai *et al.*, 2015). No entanto, outros estudos não encontraram associação entre HCC e densidade mineral óssea baixa (Yenice *et al.*, 2006).

Os mecanismos biológicos da osteoporose em hepatopatas são complexos e, ainda, não foram completamente esclarecidos, especialmente nas diferentes fases da doença hepática.

Os hormônios e citocinas estão relacionados com a patogênese da osteoporose. Na doença hepática crônica, a redução da síntese óssea parece estar relacionada a níveis séricos reduzidos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Em estudo realizado por Raslan *et al.* (2010), pacientes cirróticos e com osteoporose apresentavam níveis menores de IGF-1 comparados aos pacientes cirróticos que não apresentavam osteoporose, sendo que os níveis de IGF-1 estão relacionados à gravidade da doença hepática, medida pelo escore de *Child-Turcotte-Pugh*.

Outro possível mecanismo identificado em hepatopatas e que poderia contribuir para o desenvolvimento da osteoporose é o aumento da concentração de citocinas inflamatórias. Sabe-se que níveis de interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF α) elevam-se em presença de doença crônica hepática (Khoruts *et al.*, 1991; Luxon, 2011).

Adicionalmente, é importante ressaltar que a depleção protéica e função muscular reduzida é achado comum em pacientes cirróticos (Peng *et al.*, 2007). Na literatura, em investigações em que foram selecionados idosos com fraturas (Di Monaco *et al.*, 2011) e homens acima de 50 anos (Go *et al.*, 2013), a qualidade da massa muscular (composição e funcionalidade) associou-se à densidade mineral óssea.

Estudo que tinha como objetivo avaliar se a força do aperto de mão e os testes de função hepática poderiam ser preditores de doença óssea em 129 pacientes com cirrose, demonstrou que *T*-escores de coluna lombar reduzidos associaram-se à força de preensão manual baixa. Com base nesses achados, os autores sugerem que a força de preensão manual possa ser usada como preditor de massa óssea reduzida em pacientes com cirrose. Os autores propõem que a força do aperto de mão seja considerada como primeiro indicador da saúde óssea nessa população (Santos *et al.*, 2016).

A relação entre osteoporose e sarcopenia pode ser explicada pela interação entre fatores genéticos, endócrinos, mecânicos, inflamatórios e fatores relacionados ao estado nutricional, que, em conjunto, afetam concomitantemente o tecido muscular e o metabolismo ósseo. Vários genes, incluindo os que codificam a miostatina e a α -actinina 3, têm sido associados à sarcopenia e à osteoporose. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos relacionados às interações musculares e ósseas, ainda, não foram completamente elucidados (Kawao e Kaji, 2014).

Desta forma, o estudo da relação entre sarcopenia e osteoporose em pacientes com HCC é relevante para possibilitar a compreensão dessa relação e identificar a frequência elevada de distúrbios ósseos e musculares nessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de sarcopenia e massa óssea baixa e avaliar a associação da sarcopenia e massa óssea com as variáveis clínicas, nutricionais, laboratoriais, virológicas e estilo de vida em pacientes com hepatite C crônica (HCC).

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1). Avaliar o estado nutricional de pacientes com HCC por métodos antropométricos e de composição corporal pela BIA e DXA.
- (2). Avaliar a associação entre sarcopenia e as variáveis: demográficas (idade, sexo), estilo de vida (grau de atividade física, uso de álcool e tabagismo), comorbidades clínicas (DM, HAS), grau de fibrose hepática, variáveis nutricionais (antropometria e composição corporal), variáveis virológicas (carga viral e genótipo) e dados laboratoriais.
- (3). Avaliar a associação entre massa óssea e as variáveis: demográficas (idade, sexo), estilo de vida (grau de atividade física, uso de álcool e tabagismo), comorbidades clínicas (DM, HAS), grau de fibrose hepática, variáveis nutricionais (antropometria e composição corporal), variáveis virológicas (carga viral e genótipo) e dados laboratoriais.
- (4). Avaliar a prevalência de ângulo de fase baixo e avaliar a associação do ângulo de fase com variáveis clínicas, nutricionais, laboratoriais, virológicas e estilo de vida.

4 PARTICIPANTES E MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES

Foram incluídos 148 pacientes maiores de 18 anos, portadores de infecção crônica pelo VHC, em diferentes estágios da doença hepática (com e sem cirrose hepática compensada) atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFGM) - Centro de Referência em Hepatites Virais do estado de Minas Gerais.

4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico confirmado de HCC [anti-VHC e VHC-*Ribonucleic acid* (VHC-RNA)];
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Aceitar participar da pesquisa após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A);
- Estar cognitivamente capaz de responder os questionários da pesquisa (avaliação médica).

4.1.2 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- Coinfecção pelos vírus: VHB ou HIV;
- Tratamento antiviral atual ou nos últimos 12 meses;
- Doença avançada (cirrose descompensada);
- Diagnóstico de neoplasia, inclusive carcinoma hepatocelular (CHC);
- Diagnóstico de doença renal crônica, doenças inflamatórias intestinais, doenças pulmonares graves, doenças auto-imunes ou outras doenças crônicas avançadas;

- Presença de encefalopatia hepática ou outra condição física ou mental que pudesse comprometer o processo de entrevista;
- Cirrose descompensada;
- Gestantes ou lactantes.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal composto por amostra de conveniência constituída por pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica.

Os dados foram coletados no período de Fevereiro de 2012 a Outubro de 2015. Os pacientes foram entrevistados no dia da consulta médica de rotina. A entrevista realizada pelos pesquisadores visava obter dados demográficos, clínicos e informações sobre o estilo de vida e composição corporal. Informações adicionais, especialmente sobre os exames complementares, foram coletadas por meio do prontuário médico.

4.3 DADOS DEMOGRÁFICOS

Os dados demográficos coletados foram: sexo e idade.

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Diagnóstico da hepatite C

A infecção crônica pelo VHC foi confirmada através de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de terceira geração (AxSYM HCV, version 3.0; Abott GmbH&Co., Wiesbaden, Germany). VHC-RNA foi detectado por ensaio AMPLICOR 2,0 (AMPLICOR 2.0 assay Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) de acordo com as instruções do fabricante. A carga viral foi determinada utilizando teste comercial (Cobas Taq Man HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA). Genotipagem do VHC foi realizada por meio de ensaio com sonda

específica (VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY) de acordo com a recomendação do fabricante. Pacientes com VHC-RNA positivo foram definidos como portadores do VHC.

Exames laboratoriais

Foram solicitados exames laboratoriais de rotina conforme os protocolos de assistência instituído no AHEV/IAG/HC/UFGM para avaliação do estado geral dos pacientes, os exames foram: hemograma, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, ureia; creatinina; TSH; cálcio; fósforo; paratormônio; vitamina D; colesterol total e frações; triglicerídeos, glicemia de jejum e insulina. É importante enfatizar que nenhum exame adicional foi realizado para a finalidade desta pesquisa.

Avaliação da cirrose hepática.

O diagnóstico de cirrose baseou-se em parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos (Tsochatzis *et al.*, 2014). A cirrose compensada foi definida pela ausência na história clínica pregressa ou recente das seguintes manifestações clínicas: hemorragia digestiva (sangramento ocasionado por ruptura das varizes esofagianas/gástricas), ascite, icterícia e encefalopatia hepática. Já a cirrose descompensada foi definida pela presença na história clínica pregressa ou recente de uma ou mais manifestações clínicas descritas previamente (D'amico *et al.*, 2014). Os escores de Child-Turcotte-Pugh foram calculados e os pacientes com cirrose hepática foram categorizados em três grupos distintos (A, B ou C) em ordem crescente de gravidade (**Quadro 4**). (Child e Turcotte, 1964). Ainda, calculou-se o índice aspartato aminotransferase/plaquetas (APRI), por meio do qual também se faz uma avaliação do grau de comprometimento da função hepática do paciente (Shaheen e Myers, 2007).

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

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

*Child A, 5 a 6 pontos; Child B, 7 a 9 pontos; Child C, 10 a 15 pontos.

Fonte: (Child e Turcotte, 1964)

4.5 AVALIAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

Consumo de álcool e tabaco

O consumo de álcool no passado e atual foi avaliado pela escala do *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)* [gramas de álcool/dia: (quantidade de álcool ingerida por dia (ml) $\times$ teor alcoólico da bebida) /100 $\times$ 0,8 (densidade do álcool)], considerou-se o teor alcoólico de 5,0% para cerveja, 12,0% para vinho, 55,0% para cachaça e 40,0% para destilados. A partir da aplicação desta formula obtém-se o consumo diário de álcool.

Ingestão de bebidas alcoólicas em quantidades acima de 20g e 40g/por dia, para mulheres e homens, respectivamente, foram consideradas consumo de risco (NIAAA, 2014). A ingestão de quantidade de álcool ≥ 80 gramas/dia por um período ≥ 10 anos foi considerada como uso excessivo (Morgan, Mandayam e Jamal, 2004).

O tabagismo passado e atual foi avaliado: [maços/ano: (número de cigarros fumados por dia/20) $\times$ anos de tabagismo].

Nível de atividade física

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

4.6 COMORBIDADES CLÍNICAS

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

4.7 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso foi aferido em balança mecânica (Filizola[®]) com o paciente situado no centro da plataforma, sem sapatos, usando roupa leves, realizando-se a leitura no 0,1 quilo mais próximo. Determinou-se a altura em estadiômetro acoplado à balança, estando o paciente em pé, descalço, em plataforma fixa, de costas para o marcador, com pés unidos, em posição reta, com os olhos voltados para frente, realizando-se a altura no 0,1 centímetro mais próximo (Jelliffe,1968). O IMC foi calculado a partir do peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros: $IMC = \text{peso atual (kg)} / \text{estatura (m)}^2$. O IMC foi classificado segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) como descrito **Quadro 5**.

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

IMC (kg/m ²)	Classificação
≤15,9	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

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

O perímetro da cintura (PC) foi obtido durante expiração normal com uma fita métrica flexível e inelástica sobre a cicatriz umbilical (Klein *et al.*, 2007). Pacientes do sexo feminino com $PC \geq 80$ cm e pacientes do sexo masculino $PC \geq 94$ cm apresentavam obesidade abdominal (Alberti, *et al.*, 2006).

A obtenção do perímetro do braço (PB) foi realizada com o braço flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90° . O ponto médio entre o acrômio e o olecrano foi identificado e marcado. Logo após, o paciente estendeu o braço ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa. Contornou-se o braço com a fita flexível no ponto marcado, de forma ajustada, evitando-se compressão da pele ou folga (Cameron, 1984). Os valores obtidos foram comparados com a tabela de distribuição em percentis do PB segundo o sexo e idade de acordo com Frisancho, 1990 (**Quadro 7**).

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

Percentil	Classificação
$< 5^\circ$	Desnutrição
5 – 15°	Risco para desnutrição
15 – 85°	Eutrofia
$> 85^\circ$	Obesidade

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

O perímetro muscular do braço (PMB) foi obtido a partir dos valores da PB e da PCT por meio da seguinte fórmula:

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

Os valores obtidos foram comparados à tabela de distribuição em percentis da PMB segundo o sexo e idade de acordo com Frisancho, 1981 (**Quadro 8**).

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

Percentil	Classificação
< 10°	Desnutrição
10 – 90°	Eutrofia
> 90°	Obesidade

A área muscular do braço corrigida (AMBc) foi obtida por meio da equação proposta por Heymsfield *et al.*,1982 que utiliza os valores da PB e da PCT:

$$\text{Mulher: AMBc (cm}^2\text{)} = \{ [PB \text{ (cm)} - \pi \times PCT(\text{mm}) / 10]^2 / 4\pi \} - 6,5$$

$$\text{Homens : AMBc (cm}^2\text{)} = \{ [PB \text{ (cm)} - \pi \times PCT(\text{mm}) / 10]^2 / 4\pi \} - 10$$

Os valores obtidos foram comparados com aqueles da tabela de distribuição em percentis da AMBc segundo sexo e idade, de acordo com Frisancho,1990 (**Quadro 9**).

Quadro 9.Classificação do estado nutricional de adultos segundo a área muscular do braço.

Percentil	Classificação
< 5°	Desnutrição
5° e 15°	Desnutrição leve/moderada
> 15°	Nutrido

4.8 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA BIOIMPEDÂNCIA (BIA)

As medidas foram realizadas com os pacientes deitados na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45 graus a partir do corpo. Antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram limpas com álcool. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana da superfície dorsal da mão direita e o outro distal ao arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito e o outro, entre o maléolo medial e lateral do tornozelo direito, como demonstrado na **Figura 3**. O aparelho de Bioimpedância usado foi o Quantum X (RJL System, 2007) (**Figura 4**).

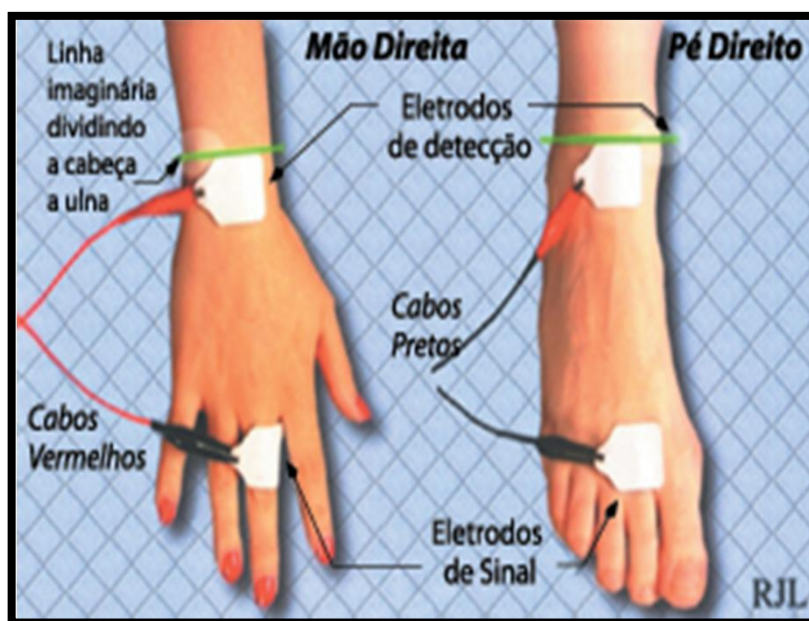


Figura 3. Posição para fixação de eletrodos nos pés e nas mãos para a análise de bioimpedância. **Fonte:** RJL System, 2007.

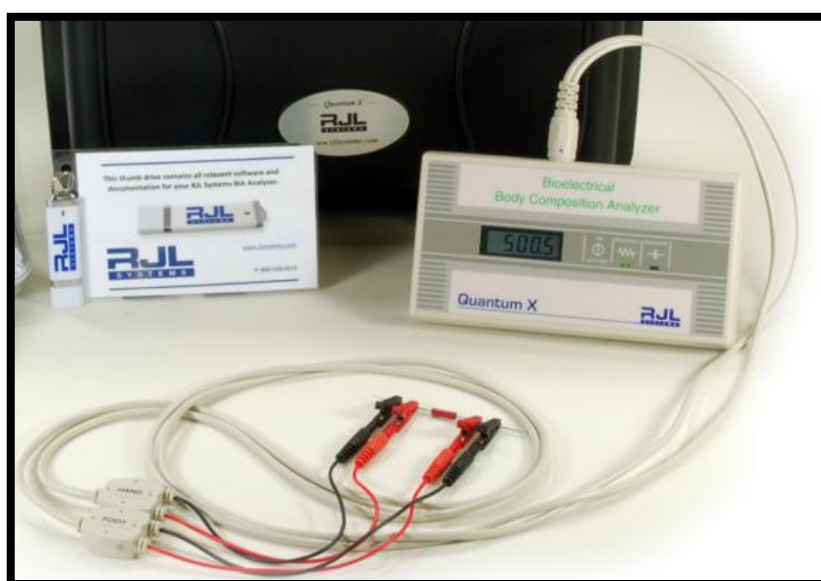


Figura 4. Aparelho de bioimpedância Quantum X (RJL System, 2007). **Fonte:** RJL System, 2007.

O aparelho foi testado antes do início dos exames e deveria apresentar resistência aceitável entre 495 e 505 ohms e reatância aceitável entre -0,03 e 0.03 ohm (RJL System, 2007). O procedimento para o teste é demonstrado na **Figura 5**.

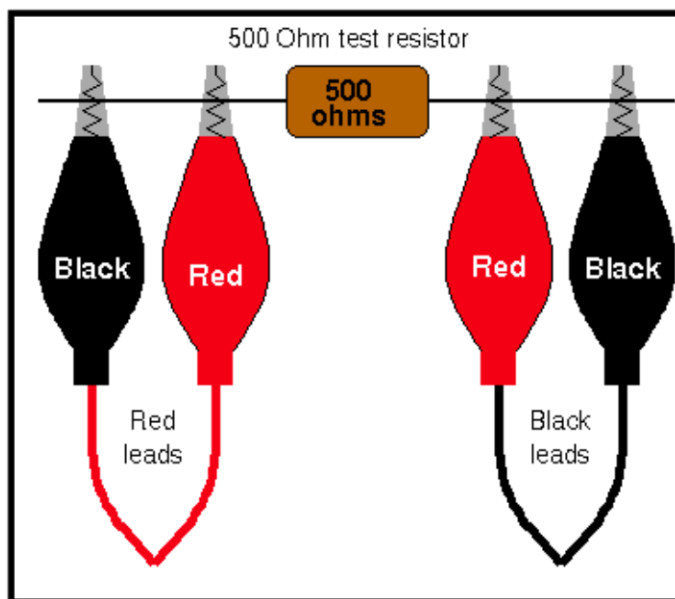


Figura 5. Teste de resistência para bioimpedância.

Fonte: RJL System, 2007.

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

4.8.1 AVALIAÇÃO DA MASSA LIVRE DE GORDURA PELA BIOIMPEDÂNCIA

A massa livre de gordura (kg) foi mensurada pela bioimpedância (BIA) (RJL Systems® Quantum, Clinton Township, MI, EUA) a 800 μ A e uma única frequência de 50 KHz.

Pela classificação de Kyle *et al.*, 2005 foi calculado o índice de massa livre de gordura IMLG = [massa livre de gordura (kg)/altura (m)²] e, posteriormente, IMLG baixo foi classificado de acordo com o ponto de corte proposto por Kyle *et al.*, 2005 (**Quadro 10**).

Quadro 10. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa livre de gordura baixa pela bioimpedância (BIA).

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

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

4.8.2 AVALIAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE

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

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

Os valores do AF foram classificados em percentis de acordo com a idade e sexo, AF normal ($p \geq 5$) e AF baixo ($p < 5$) (Barbosa-Silva *et al.*, 2005).

4.8.3 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA/ALTURA E REACTÂNCIA/ALTURA

A força muscular foi medida de forma indireta pelas medidas de resistência (R) e de reatância (Xc) obtidas pela bioimpedância ajustados pela altura em metros quadrados (R/A e Xc/A) ohms/m. A R/A é negativamente relacionada à força muscular e Xc/A é positivamente relacionada à força muscular (Norman *et al.*, 2009).

4.9 AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR APENDICULAR E DA MASSA ÓSSEA PELA DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS X (DXA)

Para a realização da DXA o paciente foi deitado na mesa do aparelho em decúbito dorsal, mantendo os braços e pernas afastados do corpo e permanecendo imóvel. Os pacientes usaram um avental ou roupas leves e não podiam portar nenhum objeto metálico. Posteriormente, foi realizada “varredura” de corpo inteiro sem tocar no paciente, o qual não sentiu nenhum tipo de dor. O tempo médio de duração do exame foi entre 10-15 minutos.

A densidade mineral óssea foi avaliada no fêmur direito (colo e total), na coluna lombar (L1-L4) e corpo total. A composição corporal, que inclui o tecido ósseo total e os tecidos moles (massa magra e gorda), também foi mensurada pela DXA. Todos os exames foram realizados no densitômetro ósseo modelo *Discovery Wi* do Serviço de Densitometria Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG (**Figura 6**)



Figura 6. Modelo de densitômetro *Discovery Wi*

Fonte: HOLOGIC® (www.hologic.com)

O relatório emitido pela DXA forneceu valores em gramas e porcentagens de massa magra e massa gorda. Ainda, forneceu o valor da massa muscular apendicular (MMA) que é expressa como a [soma da massa muscular dos membros superiores (MMMS) e da massa muscular dos membros inferiores (MMMI) (kg)/altura (m²)]. O ponto de corte utilizado para avaliar a MMA baixa ou presarcopenia foi baseado no estudo de Baumgartner *et al.* (1998) (Quadro 10), proposto pelo Consenso Europeu de Sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010)

Quadro 11. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar índice de massa muscular apendicular baixa (presarcopenia) pela DXA.

Referência	Fórmula	Ponto de corte
Baumgartner <i>et al.</i> , 1998	$IMMA = (MMS + MMI) / \text{altura}^2$	7,26 kg/m ² (homens)
		5,45 kg/m ² (mulheres)

IMMA, índice de massa muscular apendicular; MMI, massa muscular dos membros inferiores; MMS, massa muscular dos membros superiores.

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

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

Segundo a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, em mulheres na menacme e homens com menos de 50 anos, deve ser usado o *Z*-escore (número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo) para avaliação da densidade mineral óssea. *Z*-escore igual ou inferior a -2.0 desvios-padrão é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um *Z*-escore acima de -2.0 desvios-padrão deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". O termo osteopenia pode ser utilizado, mas

"baixa massa óssea para a idade" deve ser preferido, pois indivíduos jovens com baixa DMO não apresentam, necessariamente, elevado risco de fraturas (Brandão *et al.*, 1998).

4.10 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

A aferição da força muscular foi realizada com o dinamômetro JAMAR[®] (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA, **Figura 7**). Para aferir a força, os pacientes permaneciam assentados com os cotovelos apoiados e flexionados em 90°. Foram coletadas três medições na mão dominante, e utilizado o valor médio para avaliação da força muscular. O ponto de corte utilizado para avaliar força de preensão manual baixa foi <20kg para mulheres e <30kg para homens (Laurentani *et al.*, 2003), critério que é proposto pelo Consenso Europeu de Sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010).



Figura 7. Dinamômetro Jamar[®]

4.11 AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA

A sarcopenia foi definida pela presença de índice de massa muscular baixo acompanhado pela força de preensão manual baixa como recomendado pelo Consenso Europeu de Sarcopenia (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010)

4.12 AVALIAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO

A desnutrição foi avaliada por meio do emprego do escore CONUT, nesta avaliação utilizam-se dados laboratoriais: níveis de albumina e colesterol séricos e a contagem total de linfócitos (Quadro 12). Assim, o paciente foi classificado em nutrido (pontuação CONUT, 0 - 1), com desnutrição leve (pontuação CONUT, 2 - 4), com desnutrição moderada (pontuação CONUT, 5 - 8) e com desnutrição grave (pontuação CONUT score, 9 - 12). (Ignacio de Ulíbarri *et al.*, 2005)

Quadro 12: Classificação do estado nutricional pelo escore CONUT.

Parâmetros	Normal	Leve	Moderado	Grave
Albumina (g/dL)	$\geq 3,5$ (0)	3,0-3,49 (2)	2,5-2,99 (4)	$<2,5$ (6)
Linfócitos (/mL)	≥ 1600 (0)	1200-1599 (1)	800-1199 (2)	<800 (3)
Colesterol (mg/dL)	≥ 180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	<100 (3)
Pontuação CONUT	0-1	2-4	5-8	9-12

A avaliação global subjetiva (AGS) proposta por DETSKY *et al.* (1978), foi utilizada em forma de questionário para classificação do estado nutricional (Anexo A). Os pacientes foram questionados a respeito de perda de peso nos últimos seis meses e se houve alterações do mesmo nas últimas duas semanas. Ademais, mudança na ingestão alimentar, presença de sintomas gastrointestinais por mais de quinze dias, avaliação da capacidade funcional dos pacientes, demanda metabólica e exame físico (perda de gordura subcutânea, perda de massa magra, edema e ascite) foram também avaliados. Por fim, os pacientes foram classificados em A (nutridos), B (suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutridos) e C (desnutridos graves)

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Estatística descritiva foi utilizada para informações a respeito de dados demográficos e características específicas da avaliação nutricional e foi baseada nas frequências absolutas e porcentagens para as variáveis categóricas. Para as quantitativas, foram utilizados cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk. Para a comparação entre porcentagens e mediana, o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico e o teste Mann-Whitney U/Kruskal Walliss foram utilizados, respectivamente. Para as variáveis representadas por média utilizou-se teste T ou ANOVA. Quando necessário, a correção de Bonferroni foi aplicada.

Na análise de regressão logística, todas as variáveis com $p \leq 0,25$ foram incluídas nos modelos de regressão logística. Razão de chances (RC) e IC 95% foram usados como uma estimativa do risco. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar a adequação dos modelos.

Na análise de regressão linear, todas as variáveis com $p \leq 0,25$ foram incluídas nos modelos de regressão linear. O R^2 (coeficiente de determinação ajustado) e o teste ANOVA foram utilizados para avaliar a adequação dos modelos.

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

4.14 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo COEP [UFMG COEP (CAAE 20390513.2.0000.5149)] (Anexo B) e está em conformidade com a declaração de Helsink. Além deste aspecto, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

5 REFERÊNCIAS

ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37 Suppl 1, p. S81-90, Jan 2014. ISSN 1935-5548. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>>.

AHMED, M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. **World journal of hepatology**, v. 7, n. 11, p. 1450, 2015.

ALBANESE, C. V.; DIESSEL, E.; GENANT, H. K. Clinical applications of body composition measurements using DXA. **J Clin Densitom**, v. 6, n. 2, p. 75-85, 2003. ISSN 1094-6950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794229>>.

ALBERINO, F. et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 17, n. 6, p. 445-50, Jun 2001. ISSN 0899-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399401>>.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, May 2006. ISSN 0742-3071. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681555>>.

ALCALDE VARGAS, A. et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. **Transplant Proc**, v. 44, n. 6, p. 1496-8, 2012 Jul-Aug 2012. ISSN 1873-2623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841194>>.

ALTER, H. J. et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. **Lancet**, v. 2, n. 7940, p. 838-41, Nov 1975. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/53329>>.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 17, p. 2436-41, May 2007. ISSN 1007-9327. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552026>>.

ALVARES-DA-SILVA, M. R.; REVERBEL DA SILVEIRA, T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. **Nutrition**, v. 21, n. 2, p. 113-7, Feb 2005. ISSN 0899-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723736>>.

ANTAKI, F. et al. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. **Dig Dis Sci**, v. 53, n. 7, p. 1957-60, Jul 2008. ISSN 0163-2116. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999186>>.

ANTONELLI, A. et al. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders. **Immunol Res**, v. 60, n. 2-3, p. 311-9, Dec 2014. ISSN 1559-0755. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381483>>

AFZAL, M. S. et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. **J Infect Dev Ctries**, v. 5, n. 6, p. 473-9, Jul 2011. ISSN 1972-2680. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727647> >.

BARBOSA-SILVA, M. C. et al. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? **Nutrition**, v. 19, n. 5, p. 422-6, May 2003. ISSN 0899-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714094>>.

BARBOSA-SILVA, M. C. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 1, p. 49-52, Jul 2005. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002799>>.

BARBOSA-SILVA, M. C.; BARROS, A. J. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 8, n. 3, p. 311-7, May 2005. ISSN 1363-1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809535>>.

BARBOSA-SILVA MC, BARROS AJ, LARSSON E .Phase angle reference values for Brazilian population. *Int J Body Compos Res* v.6, p.67-68, 2008

BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. **Am J Clin Nutr**, v. 48, n. 1, p. 16-23, Jul 1988. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3389323>>.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol**, v. 147, n. 8, p. 755-63, Apr 1998. ISSN 0002-9262. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554417>>.

BEDOGNI, G. et al. Is body mass index a measure of adiposity in elderly women? **Obes Res**, v. 9, n. 1, p. 17-20, Jan 2001. ISSN 1071-7323. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346663>>.

BERGER, A. Th1 and Th2 responses: what are they? *Bmj*, v. 321, n. 7258, p. 424, 2000. ISSN 0959-8138.

BOTINA, H. D. G. et al. Osteoporosis en pacientes con hepatopatías crónicas: una complicación tardía poco conocida. **Rev Col Gastroenterol**, v. 26, n. 4, p. 286-295, 2011.

BOULHOSA, R. S. et al. The impact of nutritional supplementation on quality of life in patients infected with hepatitis C virus. **J Hum Nutr Diet**, v. 26 Suppl 1, p. 7-15, 2013/06PY - 2013 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12087>>.

BRANDÃO, C. M. et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 1, p. 107-12, 2009.

BRASIL. **Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993**. BRASIL., M. D. S. Brasil.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V. Brasília: 101 p. 2015.

BRUCH, J. P. et al. Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatitis c patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 1, p. 31-35, 2016. ISSN 0004-2803.

BRUIX, J.; SHERMAN, M..Management of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 42, n. 5, p. 1208-36, Nov 2005. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250051> >.

BUDZIARECK, M. B.; DUARTE, R. R. P.; BARBOSA-SILVA, M. C. G. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. **Clinical nutrition**, v. 27, n. 3, p. 357-362, 2008. ISSN 0261-5614.

CALLAWAY CW, CHUMLEA WC, BOUCHARD C, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988. p. 39–54

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 1, p. 41-9, Jan 2005. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665987> >.

CAMERON N. The measurement of human growth. London: Croom-Helm; 1984.

CAREGARO, L. et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. **Am J Clin Nutr**, v. 63, n. 4, p. 602-9, Apr 1996. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599326>>.

CARRILHO, F. J. et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 65, n. 12, p. 1285-90, 2010. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21340216> >.

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

CEMBORAIN, A. et al. Effects of IGF-I treatment on osteopenia in rats with advanced liver cirrhosis. **J Physiol Biochem**, v. 56, n. 2, p. 91-9, Jun 2000. ISSN 1138-7548. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014614>>.

CHAN, J. Hepatitis C. **Dis Mon**, v. 60, n. 5, p. 201-12, May 2014. ISSN 1557-8194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863270> >.

CHEN, L. K. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**, v. 15, n. 2, p. 95-101, Feb 2014. ISSN 1538-9375. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461239>>

CHIEN, M. Y.; HUANG, T. Y.; WU, Y. T. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. **J Am Geriatr Soc**, v. 56, n. 9, p. 1710-5, Sep 2008. ISSN 1532-5415. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691288>>.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl Clin Surg**, v. 1, p. 1-85, 1964. ISSN 0025-1062. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264> >.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-62, Apr 1989. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523562> >.

CHUNG, R. T.; BAUMERT, T. F. Curing chronic hepatitis C--the arc of a medical triumph. **N Engl J Med**, v. 370, n. 17, p. 1576-8, Apr 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720678> >.

CLARKE, A.; KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission -- where are we now? **Int J STD AIDS**, v. 17, n. 2, p. 74-80; quiz 80, Feb 2006. ISSN 0956-4624. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464265> >.

COLLIER, J. Bone disorders in chronic liver disease. **Hepatology**, v. 46, n. 4, p. 1271-8, Oct 2007. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886334>>.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul 2010. ISSN 1468-2834. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703> >.

CRUZ, R. J. et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. **Transplantation**, v. 95, n. 4, p. 617-22, 2013/02PY - 2013 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504696/?tool=pubmed>>

D'AMICO, G, PASTA L, MORABITO A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. **Aliment Pharmacol Ther**; v.39, n. 10, p. 1180-93, 2014

DASARATHY, S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 3, n. 4, p. 225-37, Dec 2012. ISSN 2190-6009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648736>>.

DE SOUZA DORNA, M. et al. Phase angle is associated with advanced fibrosis in patients chronically infected with hepatitis C virus. **Life Sci**, Feb 2016. ISSN 1879-0631. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896689>>.

DEVITA, M. V.; STALL, S. H. Dual-energy X-ray absorptiometry: a review. **Journal of Renal Nutrition**, v. 9, n. 4, p. 178-181, 1999. ISSN 1051-2276.

DHIMAN, N. et al. Associations between cytokine/cytokine receptor single nucleotide polymorphisms and humoral immunity to measles, mumps and rubella in a Somali population. **Tissue Antigens**, v. 72, n. 3, p. 211-20, Sep 2008. ISSN 1399-0039. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715339> >.

DINIZ, K.G.D. Estado nutricional e fatores relacionados ao estilo de vida em pacientes com hepatite c crônica. 2014. Dissertação de Mestrado UFMG

DI MONACO, M. et al. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 52, n. 1, p. 71-4, 2011 Jan-Feb 2011. ISSN 1872-6976. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207030>>.

DIMARTINI, A. et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 19, n. 11, p. 1172-80, Nov 2013. ISSN 1527-6473. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960026>>.

DOESCH, C. et al. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 12, p. 2326-32, Dec 2010. ISSN 1930-739X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20339358>>.

DOOLEY, J. S. et al. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. p. 792, 2011.

DORNA, M. E. S. et al. Association between phase angle, anthropometric measurements, and lipid profile in HCV-infected patients. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 12, p. 1555-8, Dec 2013. ISSN 1980-5322. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473515>>.

DOS REIS MENTA, P. L. et al. Nutrition Status of Patients With Chronic Hepatitis B or C. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 2, p. 290-296, 2015. ISSN 0884-5336.

DURAND, F. et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. **J Hepatol**, v. 60, n. 6, p. 1151-7, 2014 /05PY - 2014 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.026>>.

DUSHEIKO, G.; WEDEMEYER, H. New protease inhibitors and direct-acting antivirals for hepatitis C: interferon's long goodbye. **Gut**, v. 61, n. 12, p. 1647-52, Dec 2012. ISSN 1468-3288. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936671>>.

EASL. **Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection**. *J Hepatol*. 60: 392-420 p. 2014.

ELLIS, K. J. Human body composition: in vivo methods. **Physiological reviews**, v. 80, n. 2, p. 649-680, 2000. ISSN 0031-9333.

ENGLESBE, M. J. et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. **J Am Coll Surg**, v. 211, n. 2, p. 271-8, Aug 2010. ISSN 1879-1190. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670867>>.

FEIN, P. A. et al. Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival of peritoneal dialysis patients. **Adv Perit Dial**, v. 18, p. 195-9, 2002. ISSN 1197-8554. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402618>>.

FEINSTONE, S. M. et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. **N Engl J Med**, v. 292, n. 15, p. 767-70, Apr 1975. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/163436>>.

FERNANDES, S. A. et al. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. **Arq Gastroenterol**, v. 49, n. 1, p. 19-27, 2012 Jan-Mar 2012. ISSN 1678-4219. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481682>>.

FERNANDES, S. et al. Is the Phase Angle, a Prognostic Indicator for Nutritional Status in Cirrhotic Patients. **J Antivir Antiretrovir S**, v. 3, p. 2, 2013.

FERREIRA, L. G. et al. Resting energy expenditure, body composition, and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation. **Transplantation**, v. 96, n. 6, p. 579-85, Sep 2013. ISSN 1534-6080. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851933>>.

FISHMAN, D. et al., The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. **J Clin Invest**. 1998 Oct 1; 102(7): 1369–1376.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, n. 11, p. 2540-5, Nov 1981. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6975564>>.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan Press, 1990. ISBN 0472101463.

FURTADO, A. K. et al. Osteodistrofia hepática. **GED gastroenterol. endosc. dig**, v. 29, n. 4, p. 126-135, 2010. ISSN 0101-7772.

GARCIA, F. et al. **Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C**. Rev. bras. hematol. hemoter, 30: 218-222 p. 2008.

GEORGE, J. et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 28, p. 3516-22, Jul 2009. ISSN 2219-2840. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630107>>.

GHANY, M. G. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 54, n. 4, p. 1433-44, Oct 2011. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898493>>.

GIUSTO, M. 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 GastroenterolHepatol**, v. 27, n. 3, p. 328-34, 2015/01PY - 2015Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000274>>.

GO, S. W. et al. Association between Sarcopenia, Bone Density, and Health-Related Quality of Life in Korean Men. **Korean J Fam Med**, v. 34, n. 4, p. 281-8, Jul 2013. ISSN 2005-6443. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904958>>.

GOTTSCHALL, C. B. A. et al. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. **Arquivos de gastroenterologia. São Paulo. Vol. 41, n. 4 (out./dez. 2004), p. 220-224, 2004.** ISSN 0004-2803.

GOTTSCHALL, C. et al. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis c patients. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 3, p. 204-209, 2015. ISSN 0004-2803.

GOWDA, C. et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. **J Viral Hepat**, v. 21, n. 12, p. 938-43, Dec 2014. ISSN 1365-2893. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989435>>

GUAÑABENS, N.; PARÉS, A. Liver and bone. **Arch Biochem Biophys**, v. 503, n. 1, p. 84-94, Nov 2010. ISSN 1096-0384. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537977>>

GUPTA, D. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. **Br J Nutr**, v. 92, n. 6, p. 957-62, Dec 2004. ISSN 0007-1145. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613258>>.

HANAI, T. et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 193-9, Jan 2015. ISSN 1873-1244. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441595>>.

HAYASHI, F. et al. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 40, p. 5759-70, 2012/11PY - 2012 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484346/?tool=pubmed>>

HAYASHI, F. et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. **Hepatol Res**, v. 43, n. 12, p. 1264-75, Dec 2013. ISSN 1386-6346. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489325>>.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. **Am J Clin Nutr**, v. 35, n. 5 Suppl, p. 1192-9, May 1982. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6805298>>.

HOOFNAGLE, J. H. et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis. **Ann Intern Med**, v. 87, n. 1, p. 14-20, Jul 1977. ISSN 0003-4819. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/195505>>.

IGNACIO DE ULÍBARRI, J. et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. **Nutr Hosp**, v. 20, n. 1, p. 38-45, 2005 Jan-Feb 2005. ISSN 0212-1611. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762418>>.

ISMAIL, F. W. et al. Nutritional status in patients with hepatitis C. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 22, n. 3, p. 139-42, Mar 2012. ISSN 1681-7168. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414351>>.

JACOBSON, I. M. et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 12, p. 1017-29, Dec 2010. ISSN 1542-7714. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870037>>

JACOBSON BROWN, P. M.; NEUMAN, M. G. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection: Th1/Th2 responses and the role of cytokines. **Clin Biochem**, v. 34, n. 3, p. 167-71,

May 2001. ISSN 0009-9120. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408013>>.

JANSSEN, I. et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol** (1985), v. 89, n. 2, p. 465-71, Aug 2000. ISSN 8750-7587. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926627>>.

JANSSEN, I. Evolution of sarcopenia research. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 35, n. 5, p. 707-12, Oct 2010. ISSN 1715-5312. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962927>>.

JEEJEEBHOY, K. Nutritional assessment. **Nutrition**, v. 16, n. 7-8, p. 585-590, JUL-AUG 2000 2000. ISSN 0899-9007.

JELLIFFE, D. B. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.

KACHAAMY, T.; BAJAJ, J. S.; HEUMAN, D. M. Muscle and mortality in cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 2, p. 100-2, Feb 2012. ISSN 1542-7714. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079850>>.

KALAITZAKIS, E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 40, p. 14686-95, Oct 2014. ISSN 2219-2840. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356031>>.

KAHRAMAN, A. et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. **Virol J**, v. 7, p. 191, 2010. ISSN 1743-422X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712878>>.

KAIDO, T. et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. **Am J Transplant**, v. 13, n. 6, p. 1549-56, Jun 2013. ISSN 1600-6143. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601159>>.

KAWAO, N.; KAJI, H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. **J Cell Biochem**, v. 116, n. 5, p. 687-95, May 2015. ISSN 1097-4644. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521430>>.

KHORUTS, A. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. **Hepatology**, v. 13, n. 2, p. 267-76, Feb 1991. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1995437>>.

KIM, H. Y.; JANG, J. W. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 25, p. 7637-47, Jul 2015. ISSN 2219-2840. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167066>>.

KLEIN, S. et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. **Obesity**, v. 15, n. 5, p. 1061-1067, 2007.

KLIDJIAN, A. et al. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. **Br Med J**, v. 281, n. 6245, p. 899-901, 1980. ISSN 1468-5833.

KOTOH, K. et al. High relative fat-free mass is important for maintaining serum albumin levels in patients with compensated liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 9, p. 1356-60, 2005/03PY - 2005 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250684/?tool=pubmed>>.

KOH, C. et al. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 2142-52, Dec 2013. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775835>>.

KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 362-4, Apr 1989. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496467>>.

KUSHNER, R. F. et al. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 52, n. 2, p. 219-23, Aug 1990. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197849>>.

KYLE, U. G. et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. **Nutrition**, v. 17, n. 3, p. 248-53, Mar 2001. ISSN 0899-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312069>>.

KYLE, U. G.; PICCOLI, A.; PICHARD, C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, n. 4, p. 387-93, Jul 2003. ISSN 1363-1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806211>>.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. **Clin Nutr**, v. 23, n. 6, p. 1430-53, Dec 2004a. ISSN 0261-5614. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15556267>>.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. **Clinical nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226-1243, 2004b. ISSN 0261-5614.

KYLE, U. G. et al. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. **Clin Nutr**, v. 24, n. 1, p. 133-42, Feb 2005. ISSN 0261-5614. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681111>>.

LAI, J. C. et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. **Dig Dis Sci**, v. 60, n. 6, p. 1813-9, Jun 2015. ISSN 1573-2568. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563723>>.

LANG, T. et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporos Int**, v. 21, n. 4, p. 543-59, Apr 2010. ISSN 1433-2965. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779761>>.

LAURETANI, F. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. **Journal of applied physiology**, v. 95, n. 5, p. 1851-1860, 2003. ISSN 8750-7587.

LASKEY, M. A. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. **Nutrition**, v. 12, n. 1, p. 45-51, Jan 1996. ISSN 0899-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838836>>.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int**, v. 29 Suppl 1, p. 74-81, Jan 2009. ISSN 1478-3231. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207969> >.

LIBOREDO, J. C. et al. Nutrition status and intestinal permeability in patients eligible for liver transplantation. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 39, n. 2, p. 163-70, Feb 2015. ISSN 0148-6071. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24255087>>.

LIN, J. C. et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. **Calcif Tissue Int**, v. 91, n. 6, p. 423-9, Dec 2012. ISSN 1432-0827. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052227> >.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, Mar 1994. ISSN 0095-4543. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8197257>>.

LORENTZON, M.; LORENTZON, R.; NORDSTRÖM, P. Interleukin-6 gene polymorphism is related to bone mineral density during and after puberty in healthy white males: a cross-sectional and longitudinal study. **J Bone Miner Res**, v. 15, n. 10, p. 1944-9, Oct 2000. ISSN 0884-0431. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11028446> >.

LUCHI, S. et al. [Alterations of bone metabolism in patients with chronic C virus hepatitis]. **Infez Med**, v. 13, n. 1, p. 23-7, Mar 2005. ISSN 1124-9390. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888978>>.

LUNA-HEREDIA, E.; MARTÍN-PEÑA, G.; RUIZ-GALIANA, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. **Clin Nutr**, v. 24, n. 2, p. 250-8, Apr 2005. ISSN 0261-5614. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784486>>.

LUKASKI, H. C. et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. **Am J Clin Nutr**, v. 41, n. 4, p. 810-7, Apr 1985. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3984933>>.

LUXON, B. A. Bone disorders in chronic liver diseases. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 13, n. 1, p. 40-8, Feb 2011. ISSN 1534-312X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21104208>>.

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

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

MCHUTCHISON, J. G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **N Engl J Med**, v. 339, n. 21, p. 1485-92, Nov 1998. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819446> >.

MELLO, M. et al. Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients. **Dig Dis Sci**, v. 57, n. 9, p. 2416-22, Sep 2012. ISSN 1573-2568. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615013>>

MERLI, M. et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. **Metab Brain Dis**, v. 28, n. 2, p. 281-4, Jun 2013. ISSN 1573-7365. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224378>>

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77-87, Jan 2015. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069599>>.

MEZA-JUNCO, J. et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **J Clin Gastroenterol**, v. 47, n. 10, p. 861-70, 2013 Nov-Dec 2013. ISSN 1539-2031. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751844>>.

MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-42, Apr 2013. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172780>>.

MONTANO-LOZA, A. J. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 2, p. 166-73, 173.e1, Feb 2012. ISSN 1542-7714. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893129>>.

MONTANO-LOZA, A. J.; DUARTE-ROJO, A.; ROSE, C. F. Sarcopenia and Myosteatosis Increase the Risk of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. **HEPATOLOGY**, 2014, WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA. p.384A-385A.

MONTANO-LOZA, A. J. et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 6, p. e102, 2015. ISSN 2155-384X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181291>>

‘MOREIRA, D.; ÁLVAREZ, R.R.A.; GOGOY, J.R.; CAMBRAIA, A.N . Abordagem sobre preensão palmar utilizando o dinamômetro **Jamar**: uma revisão de literatura. *R. Bras. Ci. e Mov.*, v. 11, p. 95-99, 2003.

MORGAN, T. R.; MANDAYAM, S.; JAMAL, M. M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5 Suppl 1, p. S87-96, Nov 2004. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508108>>.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". **Clin Nutr**, v. 29, n. 2, p. 154-9, Apr 2010. ISSN 1532-1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060626>>.

NAPOLI, J. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1- associated cytokines. **Hepatology**, v. 24, n. 4, p. 759-765, 1996. ISSN 1527-3350.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION et al. 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. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

NI, Y. et al. Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density. **J Bone Miner Metab**, v. 32, n. 2, p. 167-73, Mar 2014. ISSN 1435-5604. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760743>>.

NIAAA. Drinking Levels Define. Disponível em: <Disponível em: < mso-bidi-language:AR-SA"><http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>>. Acesso em: 16 de maio.

NORMAN, K. et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 3, p. 612-9, Sep 2010. ISSN 1938-3207. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631202>>.

NUNES, F. F. et al. Nutritional evaluation of cirrhotic patients: comparison between several methods Abstract in English. **Scientia Medica**, v. 22, n. 1, p. 12-17, 2012. ISSN 1980-6108.

OLIVEIRA, C. M. et al. The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. **J Ren Nutr**, v. 20, n. 5, p. 314-20, Sep 2010. ISSN 1532-8503. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303790>>.

OLIVEIRA, G. C. et al. Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the state of Minas Gerais, Brazil. **Transfusion**, v. 39, n. 11-12, p. 1194-9, 1999 Nov-Dec 1999. ISSN 0041-1132. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604245>>.

OTT, M. et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v. 9, n. 1, p. 20-5, May 1995. ISSN 1077-9450. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7712230>>.

PAIVA, S. I. et al. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. **Support Care Cancer**, v. 19, n. 2, p. 187-92, Feb 2010. ISSN 1433-7339. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039074>>.

PARISE, E. R. 25 years of Hepatitis C. **Arq Gastroenterol**, v. 52, n. 1, p. 1-3, 2015 Jan-Mar 2015. ISSN 1678-4219. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017073>>.

PENG, S. et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1257-1266, 2007. ISSN 0002-9165.

PEREIRA, L. M. M. B. et al. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. . Recife: Universidade de Pernambuco.** 2010.

PERES, W. A. et al. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. **Nutr Hosp**, v. 27, n. 6, p. 2072-8, 2012 Nov-Dec 2012. ISSN 1699-5198. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588459>>.

PLAUGH, M. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. **Clin Nutr**, v. 25, n. 2, p. 285-94, Apr 2006. ISSN 0261-5614. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707194>>.

POYNARD, T. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet**, v. 352, n. 9138, p. 1426-32, Oct 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807989>>.

QIU, J. et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 45, p. 18162-18167, 2013. ISSN 0027-8424.

RASLAN, H. M. et al. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 104, n. 6, p. 429-32, Jun 2010. ISSN 1878-3503. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189618>>.

RALSTON, S. H. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. **J Bone Miner Res**, v. 9, n. 6, p. 883-90, Jun 1994. ISSN 0884-0431. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079663>>.

RIBEIRO, J. E.; OLIVEIRA, R. S.; HALLAL, R. C. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos**,. Brasília. 2011.

ROONGPISUTHIPONG, C. et al. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 17, n. 9, p. 761-5, Sep 2001. ISSN 0899-9007. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527674>>.

RUIZ-MARGÁIN, A. et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. **Dig Liver Dis**, v. 47, n. 4, p. 309-14, Apr 2015. ISSN 1878-3562. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618555>>.

SALVALAGGIO, P. et al. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 10, n. 3, p. 278-85, 2012 Jul-Sep 2012. ISSN 2317-6385. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386004>>.

SAM, J.; NGUYEN, G. C. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. **Liver Int**, v. 29, n. 9, p. 1396-402, Oct 2009. ISSN 1478-3231. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602136>>.

SANTOS, L. A. et al. Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 31, n. 1, p. 229-34, Jan 2016. ISSN 1440-1746. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212461>>.

SARRAZIN, C. et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, v. 56 Suppl 1, p. S88-100, 2012. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300469>>.

SCHIEFKE, I. et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 11, n. 12, p. 1843-1847, 2005. ISSN 1007-9327.

SCHWENK, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n. 2, p. 496-501, Aug 2000. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919947>>.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **Eur J Appl Physiol**, v. 86, n. 6, p. 509-16, Apr 2002. ISSN 1439-6319. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944099>>.

SHAHEEN, A. A.; MYERS, R. P. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. **Hepatology**, v. 46, n. 3, p. 912-21, Sep 2007. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705266>>..

SHAKIBAEI, A. et al. How Accurate Are the Anthropometry Equations in Iranian Military Men in Predicting Body Composition? **Asian J Sports Med**, v. 6, n. 4, p. e23206, Dec 2015. ISSN 2008-000X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715964>>.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 558-67, Sep 2005. ISSN 1473-3099. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122679>>.

SILVA, R. L. et al. Smoking cessation among patients at a university hospital in Curitiba, Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 37, n. 4, p. 480-7, 2011 Jul-Aug 2011. ISSN 1806-3756. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881738>>.

SLINDE, F. et al. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Respir Med**, v. 99, n. 8, p. 1004-9, Aug 2005. ISSN 0954-6111. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950141>>.

SIMMONDS, P. et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 1321-4, May 1994. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175159>>.

SIQUEIRA VASSIMON, H. et al. Comparison of bioelectrical impedance with skinfold thickness and X-ray absorptiometry to measure body composition in HIV-infected with lipodistrophy. **Nutr Hosp**, v. 26, n. 3, p. 458-64, 2011 May-Jun 2011. ISSN 1699-5198. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892561>>.

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318-27, Jan 2014. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115039>>.

SPANAKIS, N. E. et al. Cytokine serum levels in patients with chronic HCV infection. **J Clin Lab Anal**, v. 16, n. 1, p. 40-6, 2002. ISSN 0887-8013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835530>>.

SPIEGEL, B. M. et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. **Hepatology**, v. 41, n. 4, p. 790-800, Apr 2005. ISSN 0270-9139. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791608>>.

STENHOLM, S. et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 11, n. 6, p. 693-700, Nov 2008. ISSN 1363-1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827572>>.

STRAUSS, B. J. et al. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat-free mass in liver cirrhosis compared to "gold-standard" techniques. Melbourne Liver Group. **Ann N Y Acad Sci**, v. 904, p. 55-62, 2000/07PY - 2000

SUN, G. et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. **Am J Clin Nutr**, v. 81, n. 1, p. 74-8, Jan 2005. ISSN 0002-9165. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640463>>.

TAGORE, A. et al. Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. **Tissue Antigens** 1999 Oct;54(4):386-90. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10551422>>

TAKADA, N. et al. HCV genotypes in different countries. **Lancet**, v. 339, n. 8796, p. 808, Mar 1992. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347826>>.

TANDON, P. et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. **Liver Transpl**, v. 18, n. 10, p. 1209-16, Oct 2012. ISSN 1527-6473. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740290>>.

THANDASSERY, R. B.; MONTANO-LOZA, A. J. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. **Curr Treat Options Gastroenterol**, v. 14, n. 2, p. 257-73, Jun 2016. ISSN 1092-8472. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27023701>>.

THEIN, H. H. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p. 418-31, Aug 2008. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563841>>.

THIO, C. L. Host genetic factors and antiviral immune responses to hepatitis C virus. **Clin Liver Dis**, v. 12, n. 3, p. 713-26, xi, Aug 2008. ISSN 1089-3261. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625436>>.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1749-61, May 2014. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480518>>.

TURNER, D. et al. Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection. **Transplantation** 1997 Sep 15;64(5):776-9.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311720>>

VALLIANT, M.; TIDWELL, D. Validation of bioelectrical impedance against dual-energy X-ray absorptiometry in adult, african american females. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 107, n. 8, p. A29, 2007. ISSN 0002-8223.

VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, n. 5, p. M326-32, May 2002. ISSN 1079-5006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983728>>.

VULCANO, D. S.; CARVALHAES, M. A.; BAKONYI NETO, A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. **Acta Cir Bras**, v. 28, n. 10, p. 733-9, Oct 2013. ISSN 1678-2674. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114303>>.

WAGNER, D. et al. Serum albumin, subjective global assessment, body mass index and the bioimpedance analysis in the assessment of malnutrition in patients up to 15 years after liver transplantation. **Clin Transplant**, v. 25, n. 4, p. E396-400, 2011 Jul-Aug 2011. ISSN 1399-0012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457329>>.

WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-35, Mar 2015. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687730>>.

WEDEMEYER, H.; DORE, G. J.; WARD, J. W. Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps. **J Viral Hepat**, v. 22 Suppl 1, p. 1-5, Jan 2015. ISSN 1365-2893. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560838>>.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **J Hepatol**, v. 61, n. 1 Suppl, p. S58-68, Nov 2014. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443346>>.

WHO. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.** World Health Organ Tech Rep Ser. 854: 1-452 p. 1995.

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994 World Health Organ Tech Rep Ser. 843:1-129.

WIRTH, R. et al. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. **ArchGerontolGeriatr**, v. 51, n. 3, p. 290-4, 2010 Nov-Dec 2010. ISSN 1872-6976. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044156>>.

YENICE, N. et al. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. **Turk J Gastroenterol**, v. 17, n. 4, p. 260-6, Dec 2006. ISSN 1300-4948. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205403>>.

YOSHIMOTO, S. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. v. 499, n. 7456, p. 97-101, 2013.

ZAROWITZ, B. J.; PILLA, A. M. Bioelectrical impedance in clinical practice. **DICP: the annals of pharmacotherapy**, v. 23, n. 7-8, p. 548, 1989. ISSN 1042-9611.

ZIGNEGO, A. L.; CRAXÌ, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clin Liver Dis**, v. 12, n. 3, p. 611-36, ix, Aug 2008. ISSN 1089-3261. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625431>>.

6 ARTIGOS

6.1 ARTIGO 1

Bioelectrical Impedance Analysis-derived measurements in chronic hepatitis C: clinical relevance of fat free mass and phase angle evaluation.

Tatiana Bering, MSc¹

Kiara G. D. Diniz, MSc¹

Marta Paula P. Coelho, BSc¹

Ana Carolina M. de Souza BSc¹

Luisa Freitas de Melo, BSc¹

Diego Alves Vieira, BSc¹

Maria Marta S. Soares, MD²

Adriana M. Kakehasi, MD³

Maria Isabel T. D. Correia, MD⁴

Rosângela Teixeira, MD^{1,2}

Dulciene Maria Magalhães Queiroz, MD⁵

Gifone A. Rocha, MD⁵

Luciana D. Silva, MD*^{1,2}

Authors' affiliations:

¹Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³Locomotor System Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴Department of Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁵Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Luciana Diniz Silva *

Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 zip code 30130-100 - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

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

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

ABSTRACT

Objective: Because cirrhotic patients are at high risk of malnutrition and sarcopenia, we evaluated the prevalence of low fat free mass (FFM) and low phase angle (PhA) among patients with chronic hepatitis C. *Methods:* 135 subjects with CHC [50.4% males; mean age, 52.4 ± 11.8 years; 65.9% non-cirrhotic and 34.1% compensated cirrhotic patients] were prospectively included and evaluated by Bioelectrical Impedance Analysis. Subjective Global Assessment was used to evaluate malnutrition. *Results:* Low FFM and low PhA were identified in 21.5% and 23.7% of patients, respectively. Compensated cirrhotic patients had lower PhA values than those without cirrhosis. Low FFM was associated with male sex (OR = 2.74; 95%CI = 1.00 - 7.01; $P = .04$) and malnutrition (OR = 4.27; 95%CI = 1.42 - 12.90; $P = .01$). Low PhA was associated with cirrhosis (OR = 3.92; 95%CI = 1.56 - 9.86; $P = .004$), malnutrition (OR = 5.52; 95%CI = 1.73 - 17.62; $P = .004$) and current alcohol use (OR = 2.77; 95%CI = 1.01 - 7.58; $P = .05$). Reactance (X_c) normalized for height (H), an indicator of muscle strength, was independently associated with male sex, age, hypertension and albumin. *Conclusion:* Host factors including clinical comorbidities, lifestyle and nutritional status are associated with low FFM and low PhA in non-cirrhotic and in compensated cirrhotic patients with CHC. These findings highlight the relevance of evaluating the body composition in patients chronically infected by HCV independently of the stage of liver disease.

Keywords: Chronic hepatitis C; nutritional status; fat free mass; phase angle; cirrhosis; malnutrition.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) affects approximately 170 million people worldwide¹ and complications associated to chronic hepatitis C (CHC) include liver fibrosis, cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC).¹ Malnutrition has been identified in 13.0 % to more than 90.0% of patients with liver disease.^{2,3} Altogether, these conditions contribute to loss of muscle mass (MM), an important indicator of malnutrition. A recent cross-sectional study from National Health Examination and Nutrition (NHANES) demonstrated that low MM, as assessed by mid-upper arm circumference measurements, precedes the development of cirrhosis in patients with CHC.⁴

Low MM is part of sarcopenia, defined by a combination of low MM and reduced muscle strength or impaired physical performance.⁵ Decreased MM can be considered primary when it is associated with aging itself; however, it can also be present as a consequence of chronic diseases.⁵ Recently, the inclusion of muscle wasting in the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and a novel MELD-sarcopenia score has been proposed⁶ in the evaluation of cirrhotic patients. Therefore, the accurate assessment of MM is an essential step for classifying sarcopenic subjects. In estimating muscle wasting, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA) are considered to be the most accurate techniques.⁷ However, the exposition of patients to high levels of ionizing radiation for CTs and the high cost limit the access to these methods in routine practice. Otherwise, Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) is a simple non-invasive and inexpensive alternative method that provides assessment of body composition, including fat free mass (FFM), which has been used as a measure of MM.^{7,8}

In the assessment of the muscle function, hand grip strength has been correlated with BIA-derived measurements.⁹ Norman *et al.* demonstrated that resistance (R) and reactance (Xc) normalized for height (H), [(R/H) and (Xc/H)], were both associated with hand grip strength independent of other predictors such as age and sex.⁹ Thus, Xc/H may be used as an indicator of muscle strength. Phase angle (PhA) is another nutritional BIA-derived measurement that has also been used in the management of patients with chronic liver diseases.¹⁰ Particularly in cirrhotic patients, low level of PhA has been found to be a predictor of a poor survival.¹⁰

The pathogenesis of MM loss in CHC patients is multifactorial and not fully understood. We hypothesized that host factors beyond the cirrhotic liver and the nutritional status, including clinical comorbidities and lifestyle data would have an influence on FFM and PhA in these patients. To the best of our knowledge, the relationship between FFM and PhA has not been previously studied in non-cirrhotic individuals with CHC. Therefore, the current study aimed to evaluate the prevalence of low FFM and low PhA among non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients chronically infected with HCV. Furthermore, we investigated the association between demographic, clinical, lifestyle, nutritional, biochemical and virological variables with BIA-derived measurements as FFM, PhA and Xc/H in patients with CHC.

Patients and Methods

Study population and design

This is a cross-sectional study conducted at the Viral Hepatitis Outpatient Clinics, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil from March 2013 to July 2015. A total of 135 consecutive adults outpatients who agreed to participate signed the informed consent form and were selected to participate in the study. The diagnosis of hepatitis C was performed by the presence of serum antibodies to HCV and confirmed by HCV-RNA test.

All patients with CHC were screened for other hepatic diseases. The exclusion criteria were: the refusal to participate in the study ($n = 4$), pregnancy, hepatic encephalopathy, HBV (Hepatitis B virus)/HCV or HCV/HIV co-infection, current anti-viral treatment and the presence of advanced disease such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease and neoplasia. Patients with clinical liver cirrhosis decompensation or hepatocellular carcinoma were also excluded.

The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological and histological parameters.¹¹ Compensated cirrhosis was defined by the absence of variceal bleeding, ascites and edema on physical examination, jaundice or symptomatic encephalopathy and, decompensated cirrhosis by the presence of any of these complications.¹²

The Child-Turcotte-Pugh¹³ and Aspartate amino transferase to platelet ratio index (APRI)¹⁴ scores were calculated for each participant based on medical data.

Laboratory parameters

Venous blood samples from peripheral vein were obtained from each patient after 12-14-hour overnight fast for HCV diagnosis, biochemical and hematological evaluation. Antibody to HCV was investigated by a commercial ELISA (AxSYM HCV, version 3.0; Abbott GmbH & Co., Wiesbaden, Germany) and HCV status was confirmed by a qualitative Polymerase Chain Reaction for HCV RNA (AMPLICOR 2.0 assay Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) according to the manufacturers' instructions. HCV genotyping and viral load were determined by using a commercial test (CobasTaqMan HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) and a line probe assay (VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY), respectively. The assays were performed according to the manufacturers' recommendations. Viral load and HCV genotyping are performed only in patients who fulfill the criteria for antiviral therapy adopted in our service being available in 85.2% of the included patients.

Alanine aminotransferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, total bilirubin, prothrombin activity (PA), creatinine, glycemia and *high density lipoprotein* cholesterol (HDL) were evaluated by routine laboratory methods.

Lifestyle assessment

The lifestyle assessment evaluated current and previous history of smoking and/or alcohol use (alcohol abuse was considered as the consumption ≥ 40 g/day for men and ≥ 20 g/day for women). Heavy alcohol consumption was considered as consuming more than 80 g/day of ethanol for at least 5 years. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version validated for the Brazilian population was used to determine the physical activity level.¹⁵ The questionnaires were performed by a trained person (T.B.).

Clinical Comorbidities

The hypertension (HTN) was diagnosed according to the 2013 European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology Guidelines,¹⁶ and diabetes mellitus (DM) was defined using the 2014, American Diabetes Association Guidelines diagnosis and classification of DM.¹⁷

Anthropometry and Subjective Global Assessment

All nutritional evaluation was performed by a trained nutritionist (T.B.).

The weight and height were measured with a mechanical platform scale (FILIZOLA®). The body mass index (BMI) was calculated using the formula, $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$.

The mid-upper arm circumference (MUAC) was measured at the midpoint between the olecranon and the acromial process using a non-extensible measuring tape. The triceps skin fold (TSF) was measured directly over the triceps muscle on the posterior midline of the upper arm, at the midpoint between the acromial process of the scapula and the olecranon of the ulna using LANGE® Adipometer (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, MD). Mid-arm muscle circumference (MAMC) and mid-arm muscle area (MAMA) were calculated by the following formula: $MAMC = MUAC \text{ (cm)} - \pi \times [TSF \text{ (FFM)}/10]$; $MAMA \text{ (cm}^2\text{) for men} = [MUAC \text{ (cm)} - \pi \times TSF \text{ (FFM)}/10]^2/4\pi - 10$; $MAMA \text{ (cm}^2\text{) for women} = [(MUAC \text{ (cm)} - \pi \times TSF \text{ (FFM)}/10)^2/4\pi] - 6.5$.¹⁸ The low MAMC and low MAMA were classified based on studies of Frisancho, 1990¹⁹ and Frisancho, 1981²⁰, respectively.

The malnutrition was evaluated by using subjective global assessment (SGA) as nourished (SGA A), suspected malnutrition or moderately malnourished (SGA B) and severely malnourished (SGA C).²¹

Fat free mass, phase angle and reactance/height assessment

Body composition was evaluated by using BIA (RJL Systems® Quantum, Clinton Township, MI) and the measurements were obtained under a strict standardization of the procedure, according to the National Institutes of Health.²² Evaluation was performed with participants lying supine with their limbs slightly away from their body, after overnight fasting and bladder voiding. Two electrodes were placed: one applied to the dorsal surface of the right wrist, midway between the distal prominences of the radius and the ulna, and on the dorsal surface of the right ankle, between the medial and lateral malleoli. Two additional electrodes were placed along the dorsal surface of the right hand and foot at the third metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints, respectively. R and Xc were assessed in ohms at 50 KHz and 80 μ A.

FFM was calculated using a previously validated multiple regression BIA equation: $FFM = -4.104 + (0.518 \times \text{height}^2/\text{resistance}) + (0.231 \times \text{weight}) + (0.231 \times \text{reactance}) + [4.229 \times \text{sex (men = 1, women = 0)}]$. Fat free mass index (FFMI) was calculated by dividing the FFM (kg) by height (m^2); thus, $FFMI = [FFM (\text{kg})/\text{height} (\text{m}^2)]$.^{8,23,24} The cut-off points adopted to evaluate low FFMI were 15.0 kg/m^2 for women and 17.4 kg/m^2 for men.⁸

The bioelectrical values of R (Ohms) and Xc (Ohms) with a current at a single frequency of 50 KHz, were used to calculate the PhA by the equation: $\text{PhA} (^\circ) = \arctangent (Xc/R) \times (180/\pi)$. The PhA values were classified into percentiles according to the age and the 5th percentile was adopted as cut-off point.²⁵ The Xc was normalized by height of the patients (expressed in ohm per meter). Because it has been shown that results by BIA reactance normalized by height is associated with hand grip strength independently of other predictors of hand grip such as age and sex, the *Xc/H values* were used as an indicator of muscle strength.⁹

Ethical Statement

The study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our Institution (CAAE: 20390513.2.0000.5149)

Statistical Analysis

Data were analyzed with SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software package version 17.0. Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic, clinical, lifestyle, nutritional, and biochemical data. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. For the comparison of the percentages the asymptotic Pearson's Chi-square test was used. For comparisons of medians, the Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis and, for means, the Student's t test or ANOVA were used. Associations between the presence of low FFM and the following variables: demographic (gender, age), clinical comorbidities (HTN, cirrhosis, malnutrition), lifestyle data (current smoking, current alcohol use, sedentarism) and biochemical data (albumin, ALT, HDL and glycemia) were evaluated by univariate analysis. All variables with P values $< .20$ were included in the full models of logistic regression. Odds ratio (OR) and 95%CI were used as an estimate of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models. Variables that had more than missing data $>10\%$ were not selected for the multivariate analysis models. The low PhA ($< 5^{\text{th}}$ percentile) was considered as the dependent variable in the others logistic models created using the similar covariates described above.

Associations between Xc/H and the following variables: demographic (sex age), clinical comorbidities (HTN, cirrhosis, malnutrition) and lifestyle (current smoking, current alcohol use, sedentarism) and biochemical data (albumin, ALT, HDL and glycemia) were evaluated by univariate analysis. Variables with a P value $< .20$ in the univariate analysis were selected for the linear multivariate analysis. The R^2 (adjusted coefficient of determination) and the ANOVA were used to assess the adequacy of the models. Variables that had more than missing data $> 10\%$ were not selected for the models of linear multivariate analysis. The level of significance was set at P values $\leq .05$.

Results

Characteristics of the patients

The mean age of the patients was 52.4 ± 11.8 years and, 68/135 (50.4%) were men. Among them, 46 (34.1%) were diagnosed with compensated liver cirrhosis [Child-Turcotte-Pugh score, (A5): 34 (73.9%) and (A6): 12 (26.1%); APRI score (mean $\pm$ SD): 3.4 ± 2.9]. The characteristics of CHC patients are summarized in Table 1.

Compensated cirrhotic were more likely than non-cirrhotic patients to have DM and HTN (Table 1). Tobacco use was also significantly higher in patients with compensated cirrhosis (Table 1).

Regarding the nutritional data, compared to the non-cirrhotic subjects, compensated cirrhotic patients had lower PhA values ($< 5^{\text{th}}$ percentile) (Table 1). Neither the prevalence of low FFM (28.3% vs. 18.0%) nor the frequency of malnutrition (10.1% vs. 10.6%) was associated with the presence of compensated cirrhosis (Table 1). When mid-arm measurements, MAMC and MAMA were considered, the frequency of malnutrition did not differ between non-cirrhotic patients and those with compensated cirrhosis (Table 1).

The abnormalities of the liver function tests were mostly identified in compensated cirrhotic than in non-cirrhotic patients (Table 1). The majority of patients were infected with HCV genotype 1 (Table 1).

Table 1. Demographic, clinical, life style, nutritional, biochemical and virological data of patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Without cirrhosis ($n = 89$)	With compensated cirrhosis ($n = 46$)	<i>P</i> value
Demographic data			
Male n (%)	41 (46.1)	27 (58.7)	.16
Female n (%)	48 (53.9)	19 (41.3)	
Age (years) ^a	51.7 ± 12.4	53.8 ± 10.5	.32
Clinical Comorbidities n (%)			
DM	12 (13.5)	13 (28.3)	.04*
HTN	23 (25.8)	25 (54.3)	.001*
Life style data n (%)			
Current alcohol use	23 (25.8)	10 (21.7)	.59
Current Smoking	14 (15.7)	15 (32.6)	.02*
Sedentarism	36 (40.4)	25 (54.3)	.12
Anthropometric data			
BMI (kg/m ²) ^b	26.2 (23.9 - 29.0)	24.5 (22.6 - 29.5)	.41
Low MAMC n (%)	10 (11.2)	8 (17.4)	.30
Low MAMA n (%)	19 (21.3)	15 (32.6)	.13

a, mean ± standard deviation (SD); b, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; c, Subjective Global Assessment (SGA): (A), nourished; (B), suspected malnutrition/moderately malnourished; d, 115 patients; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CHC, chronic hepatitis C; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MAMA, mid-arm muscle area; MAMC, mid-arm muscle circumference; PA, Prothrombin activity; PhA, phase angle; *, *P* values ≤ .05 were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean ± SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

Continuation - **Table 1.** Demographic, clinical, life style, nutritional, biochemical and virological data patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Without cirrhosis ($n = 89$)	With compensated cirrhosis ($n = 46$)	<i>P</i> value
Bioelectrical impedance data n (%)			
Low PhA	14 (15.7)	18 (39.1)	.002*
Low Muscle Mass	16 (18.0)	13 (28.3)	.17
Assessment of malnutrition ^c n (%)			
SGA (A)	80 (89.9)	37 (80.4)	.13
SGA (B)	9 (10.1)	9 (10.6)	
Biochemical/hematological parameters ^b			
Albumin (g/dl)	4.3 (4.2 - 4.5)	3.9 (3.6 - 4.3)	< .0001*
ALT(U/l)	58.0 (42.5 - 86.0)	114.0 (74.5 - 162.7)	< .0001*
AST (U/l)	44.0 (34.5 - 65.0)	109.0 (78.2 - 146.7)	< .0001*
γ -GGT (U/l)	72.6 (40.5 - 111.1)	119.9 (57.9 - 221.5)	.002*
ALP (U/l)	78.3 (59 - 96.3)	126.0 (76.0 - 187.8)	< .0001*
PA (%)	94.0 (85.1 - 100.0)	76.3 (62.2 - 89.9)	< .0001*
Total bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.58 - 0.99)	1.02 (0.7 - 1.4)	< .0001*
HDL cholesterol (mg/dl)	49.0 (39.0 - 64.7)	47.0 (33.2 - 57.7)	.21
Glycemia (mg/dl)	94.0 (86.0 - 101.0)	98.0 (89.0 - 122.0)	.02*
Creatinine (mg/dl)	0.78 (0.67 - 0.91)	0.8 (0.68 - 0.89)	.87
Virological parameters ^d			
HCV-RNA log10 (IU)/ml ^b	5.9 (5.2 - 6.3)	5.7 (5.2 - 6.3)	.92
Genotype 1 n (%)	64 (85.3)	33 (82.5)	.70

a, mean $\pm$ standard deviation (SD); b, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; c, Subjective Global Assessment (SGA): (A), nourished; (B), suspected malnutrition/moderately malnourished; d, 115 patients; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CHC, chronic hepatitis C; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MAMA, mid-arm muscle area; MAMC, mid-arm muscle circumference; PA, Prothrombin activity; PhA, phase angle; *, *P* values $\leq .05$ were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean $\pm$ SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

Anthropometric and BIA-derived measurements in patients with chronic hepatitis C

A low FFM was observed in 29 (21.5%) participants and, men had significantly higher frequency of low FFM compared to women (Table 2). When variables that might influence gender differences of FFM were analyzed, age, cirrhosis, malnutrition, clinical comorbidities (HTN and DM) and sedentary lifestyle did not differ ($P > .05$) between males and females. However, current smoking (32.4% vs. 10.4%; $P = .004$) and heavy alcohol consumption (43.9% vs. 10.8%; $P = .001$) were significantly more frequent among men. Lower values of BMI, MAMC, MAMA, PhA and higher prevalence of malnutrition were observed in patients with low FFM (Table 2). Low PhA was observed in 32 (23.7%) patients (Table 2).

Regarding the nutritional assessment, a positive correlation was found between low FFM estimated by BIA-derived equation and decreased mid-arm measurements, MAMC ($r = 0.43$, $P < .0001$) and MAMA ($r = 0.44$, $P < .0001$), respectively. A positive correlation between the low PhA and low FFM estimated by BIA-derived equation was also found ($r = 0.30$, $P < .0001$).

Factors associated with low fat free mass in patients with chronic hepatitis C

In the univariate analysis, male sex, HTN, cirrhosis and malnutrition were selected. In the multivariate analysis, male sex and malnutrition remained independently associated with low FFM (Table 3).

Neither the viral load ($P = .33$) nor the HCV genotype ($P = .87$) was associated with low FFM estimated by BIA-derived equation (Table 2).

Factors associated with low phase angle in patients with chronic hepatitis C

In the univariate analysis, male sex, age, cirrhosis, malnutrition, current alcohol use, sedentarism, albumin and glycemia were selected. Cirrhosis, malnutrition and current alcohol use remained significantly and independently associated with low PhA in the multivariate analysis (Table 3).

Neither the viral load ($P = .40$) nor the HCV genotype ($P = .46$) was associated with low PhA.

Table 2. Variables associated with low fat free mass index as determined by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA-derived equation) in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Fat Free Mass Index (FFMI)		<i>P</i>
	Normal FFMI	Low FFMI	
	(<i>n</i> = 106)	(<i>n</i> = 29)	
Demographic data			
Male n (%)	48 (45.3)	20 (69.0)	.02*
Female n (%)	58 (54.7)	9 (31.0)	
Age (years) ^a	52.9 ± 12.0	50.7 ± 10.9	.38
Clinical Comorbidities n (%)			
DM	22 (20.8)	3 (10.3)	.20
HTN	41 (38.7)	7 (24.1)	.15
Compensated cirrhosis	33 (31.1)	13 (44.8)	.17
Life style data n (%)			
Current alcohol use	25 (23.6)	8 (27.6)	.66
Current Smoking	16 (15.1)	13 (44.8)	0.002*
Sedentarism	48 (45.3)	13 (44.8)	0.97
Anthropometric data			
BMI (kg/m ²) ^b	27.0 (24.8 - 30.0)	21.6 (20.6 - 23.3)	< .0001*
Low MAMC n (%)	6 (5.7)	12 (41.4)	< .0001*
Low MAMA n (%)	16 (15.2)	18 (62.1)	< .0001*

a, mean ± standard deviation (SD); b, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; c, Subjective Global Assessment (SGA): (A), nourished; (B), suspected malnutrition/moderately malnourished; d, 115 patients; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CHC, chronic hepatitis C; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MAMA, mid-arm muscle area; MAMC, mid-arm muscle circumference; PA, Prothrombin activity; PhA, phase angle; *, p values ≤ 0.05 were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean ± SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

Continuation - **Table 2.** Variables associated with low fat free mass index as determined by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA-derived equation) in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Fat Free Mass Index (FFMI)		<i>P</i>
	Normal FFMI	Low FFMI	
	(<i>n</i> = 106)	(<i>n</i> = 29)	
Bioelectrical impedance data			
Low PhA n (%)	18 (17.0)	14 (48.2)	< .0001
Assessment of malnutrition ^c			
SGA (B) n (%)	10 (9.4)	8 (27.6)	.01*
Biochemical parameters ^b			
Albumin (g/dl)	4.2 (4.0 - 4.4)	4.2 (3.8 - 4.6)	.92
ALT (U/I)	70.5 (48.0 - 130.7)	76.0 (51.0 - 111.5)	.76
AST (U/I)	58.0 (39.0 - 104.5)	61 (42.5 - 110.0)	.67
γ-GGT (U/I)	84.0 (46.1 - 163.7)	77.5 (41.0 - 160.4)	.71
ALP (U/I)	82.0 (64.0 - 120.0)	90.0 (63.0 - 131.5)	.46
PA (%)	90.4 (76.0 - 98.5)	88.2 (76.3 - 100.0)	.99
Total bilirubin (mg/dl)	0.78 (0.59 - 1.07)	0.87 (0.67 - 1.18)	.19
HDL cholesterol (mg/dl)	48.0 (38.0 - 64.7)	48.0 (39.8 - 59.3)	.71
Glycemia (mg/dl)	96.5 (90.0 - 109.3)	88.0 (83.2 - 97.0)	.002*
Creatinine (mg/dl)	0.78 (0.68 - 0.90)	0.79 (0.67 - 0.91)	.74
Virological parameters ^d			
HCV-RNA log10 ^b	5.7 (5.2 - 6.3)	5.9 (5.3 - 6.6)	.36
Genotype 1 n (%)	77 (84.6)	20 (83.3)	.88

a, mean $\pm$ standard deviation (SD); b, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; c, Subjective Global Assessment (SGA): (A), nourished; (B), suspected malnutrition/moderately malnourished; d, 115 patients; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; CHC, chronic hepatitis C; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MAMA, mid-arm muscle area; MAMC, mid-arm muscle circumference; PA, Prothrombin activity; PhA, phase angle; *, *P* values $\leq .05$ were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean $\pm$ SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

Table 3. Variables associated with low fat free mass index and low phase angle in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Multivariate analysis		
	OR	95%CI	<i>P</i>
Model 1 (Low FFMI)			
Male sex	2.74	1.07 - 7.01	.04
Malnutrition SGA (B)	4.27	1.42- 12.90	.01
Model 2 (Low PhA)			
Malnutrition SGA (B)	5.52	1.73 - 17.62	.004
Compensated cirrhosis	3.92	1.56 - 9.86	.004
Current alcohol use	2.77	1.01 - 7.58	.05

FFMI, Fat free mass index; PhA, phase angle; SGA Subjective Global Assessment (B) moderately/suspected of being malnourished; CI, confidential interval; OR, *Odds Ratio*.

Factors associated with reactance/height (Xc/H) in patients with chronic hepatitis C

In the univariate analysis, older age, male sex, HTN, malnutrition, current use tobacco, albumin and glycemia were selected. In the linear regression analysis, male sex, older age, HTN and albumin remained independently associated with Xc/H (Table 4).

Neither the viral load ($P = .29$) nor the HCV genotype ($P = .30$) was associated with Xc/H.

Table 4. Variables associated with reactance (Xc) normalised for height (H) (Xc/H) in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 135$).

Variables	Beta	β 95%CI	Beta Coefficient	t	P	Adjusted R^2	F value
						0.37	15.93
Male sex	-4.71	-6.50; -2.94	-0.38	-5.26	< .0001		
Age	-0.15	-0.23; -0.07	-0.28	-3.62	< .0001		
HTN	-2.06	-4.09; -0.03	-0.16	-2.04	.04		
Albumin	3.32	1.09; 5.55	0.22	2.95	.004		

CI, Confidence interval; t , computed by dividing the estimated value of the β coefficient by its standard error. The linear regression models were appropriately adjusted according to the F-test of the ANOVA ($P < .05$).

Discussion

Over the past few years, loss of skeletal MM or sarcopenia, considered a component of malnutrition, has been observed in patients with cirrhosis.^{2,6} However, the great majority of the studies focused on patients in late stages of cirrhosis and included those with liver diseases with different etiologies. In the current study, a marked frequency of low FFM was observed in non-cirrhotic and compensated cirrhotic CHC patients. Similarly, in a recent prospective study, Hiraoka *et al.*²⁶ using computed tomography and handgrip, have evaluated the MM of 807 Japanese outpatients with chronic liver disease, associated with hepatitis B or/and hepatitis C. The authors also observed an increased frequency of low MM in both non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients.

In the current study, low FFM was associated with malnutrition and male sex. It is well known that muscle wasting is strongly linked with malnourishment in liver cirrhosis.^{2,6} Regarding the prevalence of low FFM according to sex, Tandon *et al.*²⁷ also identified that male sex was a stronger predictor of sarcopenia in cirrhotic individuals listed for liver transplantation. Riggio *et al.*,²⁸ measuring the body composition by DXA, found two different patterns of soft tissue loss in cirrhotic patients without ascites: one characterized by reduction

of FFM in males and another with decreased fat store and maintenance of FFM in females. In the current study, other variables that could be associated with low FFM including age, cirrhosis, malnutrition, clinical comorbidities (HTN and DM) and sedentary lifestyle were not statistically different between males and females. However, current smoking and heavy alcohol consumption were significantly higher among men than women. Our results are supported by recent data derived from the Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNAHANES). The authors demonstrated that skeletal muscle index was significantly lower among heavy alcohol consumers with alcoholic hepatic disease.²⁹ It should be highlighted that the understanding of the liver-muscle axis is still unclear and, studies focusing on the fat free mass of CHC subjects are scarce. Additionally, in this population, the combination of host factors as immune response, especially proinflammatory cytokine-related effects, and the HCV infection altogether might stimulate muscle catabolism and accelerate the course of the sarcopenia.

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) recommends evaluating the combination of low MM and low muscle function (strength or performance) for the diagnosis of sarcopenia.⁵ Based on previous study BIA-derived measurements and muscle function, Xc/H appears to be positively correlated with increases in hand grip strength.⁹ To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate an association between HTN and Xc/H, an indirect indicator of MM strength in patients with CHC. Recently, an investigation enrolling 2,099 males and 2,747 females aged 60 years or older has demonstrated an association between HTN and sarcopenia and/or obesity.³⁰

Recently, it was demonstrated that sarcopenia contributed to a marked risk of albuminuria in individuals with comorbidities such as HTN, DM, and metabolic syndrome.³¹ Furthermore, sarcopenia and obesity synergistically increased the risk of albuminuria.³¹ Of note, when we analyzed Xc/H, as an indicator of muscle strength, the albumin serum level was positively associated with Xc/H in CHC patients. Previous study has demonstrated the relevance of FFM as a determinant factor in the maintenance of serum albumin level in patients with compensated cirrhosis.³²

In agreement with previous study, we found that cirrhosis and malnourishment were associated with low PhA.¹⁰ Results of recent investigations have demonstrated that low PhA is a predictor of poor survival in patients with chronic liver disease.¹⁰ Importantly, this is the first study to demonstrate association between low PhA and low FFM in patients with CHC. Furthermore, our results indicate that low PhA was associated with current alcohol

consumption, and it is well known that excessive alcohol consumption is related to unbalanced nutrient intake^{2,6,29} and a combination of the two conditions negatively affects the nutritional status.

The limitations of our study should to be considered. The subjects included were recruited from a referral centre and consequently may not be representative of all patients with CHC. In addition, the cross-sectional nature of this investigation precluded the possibility to recognize any cause-effect relationship between BIA-derived measurements and clinical, lifestyle, nutritional cofactors.

Otherwise, this is the first study evaluating the association between BIA-derived measurements as FFM, PhA and Xc/H and cofactors including demographic, clinical, lifestyle, nutritional, biochemical and virological variables among non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients chronically infected by HCV.

The data presented here should be taken into account in understanding the body compartments, particularly the FFM in patients with CHC and the translation of the results into daily clinical practice. Despite medical image methods are considered to be the most accurate techniques to assess and to quantify skeletal MM, there are limitations of their use in routine clinical practice due to costs and/or radiation exposure. Otherwise, BIA has many advantages as low cost and practicality; both these characteristics reinforce the incorporation of this technique into routine clinical practice, particularly focusing on a high quality of clinical care of patients with CHC. It should be considered that fluid retention such as peripheral edema and ascites, commonly observed in decompensated cirrhotic patients, can interfere in the BIA accuracy.

In summary, the results of our study may influence clinical decision-making and contribute to the development of effective strategies to preserve the FFM, nutritional status and quality of life of subjects with CHC.

Conclusion

Host factors including clinical comorbidities, lifestyle and nutritional status are associated with low FFM and low PhA in non-cirrhotic and in compensated cirrhotic patients with CHC. These findings highlight the relevance of evaluating the body composition in patients chronically infected by HCV independently of the stage of liver disease

References

1. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385(9973):1124-35.
2. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25(2):248-54.
3. Menta PL, Correia MI, Vidigal PV, Silva LD, Teixeira R. Nutrition status of patients with chronic hepatitis B or C. *Nutr Clin Pract* 2015;30(2):290-6.
4. Gowda C, Compher C, Amorosa VK, Lo Re V. Association between chronic hepatitis C virus infection and low fat free mass in US adults. *J Viral Hepat* 2014;21(12):938-43.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
6. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e102.
7. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal fat free mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc* 2015;74(4):355-66.
8. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr* 2005;24(1):133-42.
9. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009;28(1):78-82.
10. Fernandes SA, de Mattos AA, Tovo CV, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol*. 2016;8(29):1205-11.
11. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-61.
12. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(10):1180-93.
13. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
14. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46(3):912-21.
15. Hallal PC, Cordeira K, Knuth AG, Mielke GI, Victora CG. Ten-year trends in total physical activity practice in Brazilian adults: 2002-2012. *J Phys Act Health* 2014;11(8):1525-30.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
17. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
18. Heymsfield SB, McManus C, Stevens V, Smith J. Fat free mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982;35(5 Suppl):1192-9.

19. Frisancho AR (1990). Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. University of Michigan Press: Ann Arbor
20. Frisancho, A.R.. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am. J. Clin. Nutr* 1981; 34: 2540-2545.
21. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13.
22. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):524S-32S.
23. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20 - 94 years. *Nutrition* 2001;17(3):248-53.
24. Kyle UG, Genton L, Mentha G, Nicod L, Slosman DO, Pichard C. Reliable bioelectrical impedance analysis estimate of fat-free mass in liver, lung, and heart transplant patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(2):45-51.
25. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):49-52.
26. Hiraoka A, Michitaka K, Ueki H, et al. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(8):940-7.
27. Tandon P, Ney M, Irwin I, al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18(10):1209-16.
28. Riggio O, Andreoli A, Diana F, et al. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *European journal of clinical nutrition* 1997;51(12):810-4.
29. Song DS, Chang UI, Choi S, et al. Heavy Alcohol Consumption with Alcoholic Liver Disease Accelerates Sarcopenia in Elderly Korean Males: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *PLoS One* 2016;11(9):e0163222.
30. Han K, Park YM, Kwon HS, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2010. *PLoS One* 2014;9(1):e86902.
31. Han E, Lee YH, Kim G, Kim SR, Lee BW, Kang ES, Ahn CW, Cha BS. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008-2011. *Metabolism* 2016;65(10):1531-40.
32. Kotoh K, Nakamuta M, Fukushima M, et al. High relative fat-free mass is important for maintaining serum albumin levels in patients with compensated liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(9):1356-60.

6.2 ARTIGO 2

Muscle mass is a protector factor against low bone mineral density in chronic hepatitis C

Tatiana Bering^{1,2}

Kiara G. D. Diniz^{1,2}

Marta Paula P. Coelho^{1,2}

Diego Alves Vieira^{1,2}

Maria Marta S. Soares²

Adriana M. Kakehasi³

Maria Isabel T. D. Correia⁴

Rosângela Teixeira^{1,2}

Dulciene Maria Magalhães Queiroz⁵

Gifone A. Rocha⁵

Luciana D. Silva^{*1,2}

Authors' affiliations:

¹Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³Locomotor System Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴Department of Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁵Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, zip code 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Luciana Diniz Silva*

Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 zip code 30130-100 - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Telephone: +55 31 3274 2767, Mobile phone: +55 31 98240-2727.

e-mail: lucianadiniz@medicina.ufmg.br; lucianadinizsilva@gmail.com.

List of abbreviations

ALP, alkaline phosphatase
 ALT, alanine aminotransferase
 APRI, Aspartate amino transferase
 ASM, appendicular skeletal mass
 ASMI, appendicular skeletal mass (ASM)/height²
 AST, aspartate aminotransferase
 BMC, bone mineral content
 BMD, bone mineral density
 BMI, body mass index
 CHC, chronic hepatitis C
 CONUT, Controlling Nutritional Status Score
 DAAs, direct-acting antivirals
 DM, diabetes mellitus
 DXA, dual-energy X-ray absorptiometry
 eGFR, estimated glomerular filtration rate
 γ GT, gamma glutamyltranspeptidase
 EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People
 FBG, fasting blood glucose
 FBI, fasting blood insulin
 FM, fat mass
 FMI, fat mass (FM)/height²
 HBV, hepatitis B virus
 HCC, hepatocellular carcinoma
 HCV, hepatitis C virus
 HIV, human immunodeficiency virus
 HOMA-IR, homeostasis model assessment
 HTN, hypertension
 IPAQ, International Physical Activity Questionnaire
 LM, lean mass
 MAMC, mid-arm muscle circumference
 MET, Metabolic Equivalent of Task
 MM, muscle mass
 MS, muscle strength
 MUAC, mid-upper arm circumference
 NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease
 PA, prothrombin activity
 PTH, parathyroid hormone
 SD, standard deviation
 TSF, triceps skin fold

Abstract

Although muscle mass has been considered a predictor of bone mineral density (BMD), its association with BMD in chronic hepatitis C (CHC) is not fully understood. Thus, we evaluated the prevalence of low BMD and sarcopenia among CHC patients. The association between BMD and the following variables, body composition, muscle strength, demographic, clinical, lifestyle, biochemical, viral, nutritional status, was also investigated. A total of 104 subjects [mean age, 50.5 ± 11.3 yrs.; 75.0% males; 70 (67.3%) non-cirrhotic and 34 (32.7%) compensated cirrhotic patients], prospectively, underwent scanning of the lean tissue, appendicular skeletal muscle mass (ASM), fat mass, lumbar spine, hip, femoral neck and whole-body BMD by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Muscle strength was assessed by dynamometry. Sarcopenia was defined by the presence of both low appendicular skeletal muscle mass index ($ASM/height^2$) and low muscle strength as recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria. Low BMD and nutritional status were evaluated, respectively, according to WHO criteria and Controlling Nutritional Status score. Low BMD, low muscle strength, low muscle mass and sarcopenia were found in 34.6%, 27.9%, 14.4% and 8.7% patients, respectively. In multivariate analysis, appendicular skeletal muscle mass index was an independent predictor of BMD. Neither fat mass nor body mass index (BMI) was associated with BMD. Sarcopenia was independently associated with malnutrition and BMD. Eight (88.9%) of sarcopenic individuals had normal BMI. A positive correlation was found between MAMC (mid-arm muscle circumference) and ASMI. When ASMI was replaced by MAMC in the evaluation of muscle mass, moderate and substantial agreement were found between MAMC and ASMI in the evaluation of presarcopenia and sarcopenia, respectively. In conclusion, ASMI was strongly associated with BMD. The data presented here should be taken into account in the understanding of the sarcopenia and lowered BMD in patients with CHC and in the translation of the results into daily clinical practice. Altogether, these findings may influence clinical decision-making and contribute to the development of effective strategies to screen the musculoskeletal system abnormalities in all patients with CHC, independently of the stage of the liver disease.

Key words: chronic hepatitis C, bone mineral density, appendicular skeletal muscle mass, sarcopenia.

Introduction

The development of direct-acting antivirals (DAAs) for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) represents a remarkable step in the clinical approach of patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV)⁽¹⁾. At the present time, it is expected that more than 95.0% of patients with CHC can be “cured” within 12 to 24 weeks of therapy⁽²⁾. Apart from the great advances in treating CHC, these innovations have a high cost⁽³⁾ and represent an obstacle for many health systems around the world. Thus, viral hepatitis remains a global health problem that affects millions people⁽⁴⁾. Cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma (HCC) are severe long-term sequelae of HCV chronic infection causing approximately 350.000 deaths per year⁽⁵⁾.

Beyond the liver, HCV is associated with several extrahepatic manifestations⁽⁶⁾ and should be considered as a systemic disease, which may increase the non-hepatic-related morbidity and mortality⁽⁷⁾. Extrahepatic manifestations include mixed cryoglobulinemia, lymphoproliferative disorders, renal disease, insulin resistance, type 2 diabetes, sicca syndrome, rheumatoid arthritis-like polyarthritits, and autoantibody production⁽⁶⁾. In addition, HCV has also been implicated in metabolic bone impairment; osteopenia was observed in over 50.0% of subjects with CHC⁽⁸⁾.

In the setting of liver cirrhosis, several factors have been linked to the bone loss as hypogonadism⁽⁹⁾, vitamin D deficiency⁽¹⁰⁾ and low levels of insulin-like growth factor⁽¹¹⁾. However, the pathogenesis of bone disease in CHC patients, especially prior to the onset of cirrhosis, is still unclear⁽⁸⁾. Chronic inflammation, inadequate diet and nutrition, weight and muscle loss might be potential factors implicated in low bone mineral density (BMD) in subjects chronically infected by HCV. Among these putative factors, it should be highlighted the role of muscle mass and muscle strength in preserving adequate bone strength and density⁽¹²⁾. Altogether, muscle mass stimulate the osteogenic via through a bone and muscle interaction⁽¹³⁾. Furthermore, muscle mass is found to be an independent predictor of BMD in both healthy^(14; 15) and diseased populations^(16; 17).

Muscle depletion has been found in over 40.0% of patients with advanced chronic liver disease⁽¹⁸⁾ and markedly impacted on survival of cirrhotic subjects⁽¹⁹⁾. In a recent study, evaluating individuals chronically infected by HCV or HBV (hepatitis B virus), sarcopenia, defined by a combination of low muscle mass and reduced muscle strenght or impaired

physical performance⁽²⁰⁾, were identified in 7.1%, 11.8% and 21.9% non-cirrhotic, compensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh A) and decompensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh B/C) patients, respectively⁽²¹⁾.

Despite the risks and consequences associated with low muscle mass and low BMD in subjects chronically infected by HCV, there is a paucity of data evaluating the body composition, particularly, the cross-talk between muscle and bone before the development of cirrhosis. Thus, the aim of this study was to evaluate the association between bone density and the components of body composition, lean mass (LM) and fat mass (FM), and MS in non-cirrhotic and compensated cirrhotic CHC outpatients. Furthermore, we investigated the association between demographic, clinical, lifestyle, nutritional, biochemical and virological variables with BMD and sarcopenia. We hypothesized that, as in healthy populations and in subjects with chronic inflammatory diseases, the skeletal muscle might also be a predictor of BMD in patients with CHC, even before the onset of liver cirrhosis.

Patients and Methods

Study population and design

This is a cross-sectional study conducted at the Viral Hepatitis Outpatient Clinics, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil from March 2013 to July 2015. A total of 110 consecutive adults outpatients who agreed to participate signed the informed consent form and were selected to participate in the study. The diagnosis of hepatitis C was performed by the presence of serum antibodies to HCV and confirmed by HCV-RNA test.

All patients with CHC were screened for other hepatic diseases. The exclusion criteria were: the refusal to participate in the study ($n = 6$), pregnancy, breastfeeding, women in post menopause period, hepatic encephalopathy, HBV (Hepatitis B virus)/HCV or HCV/HIV co-infection, current anti-viral treatment, use of corticosteroids, use of exogenous hormones including growth hormone and hormonal contraceptives in the past 12 months, use of medication to treat osteoporosis and the presence of advanced disease such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease and neoplasia. Patients with clinical liver cirrhosis decompensation or HCC were also excluded.

The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological and histological parameters⁽²²⁾. Compensated cirrhosis was defined by the absence of variceal bleeding, ascites and oedema on physical examination, jaundice or symptomatic encephalopathy and, decompensated cirrhosis by the presence of any of these complications⁽²³⁾. The Child-Turcotte-Pugh⁽²⁴⁾ and Aspartate amino transferase to platelet ratio index (APRI) scores⁽²⁵⁾ were calculated for each participant based on medical data. The clinical and biochemical data were collected from medical records.

Laboratory parameters

Venous blood samples from peripheral vein were obtained from each patient after 12-14-hour overnight fast for HCV diagnosis, biochemical and haematological evaluation. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, total bilirubin, prothrombin activity (PA), total cholesterol, creatinine, glycaemia, vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and lymphocytes were evaluated by routine laboratory methods. The insulin resistance index was calculated according to homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) using the following formula: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting blood insulin (FBI)} \times \text{fasting blood glucose (FBG)} / 405$. HOMA-IR value ≥ 2.7 was used to detect insulin resistance⁽²⁶⁾.

Lifestyle assessment

The lifestyle assessment evaluated current and previous history of smoking and/or alcohol use. Alcohol use was dichotomised into $\leq 20\text{g/day}$ vs. $>20\text{g/day}$ on the basis of current alcohol consumption guidelines⁽²⁷⁾. Participants' habitual physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version validated for the Brazilian population⁽²⁸⁾. The physical activity was dichotomised into normal (moderate-to-high categorical scale of IPAQ, >600 MET-min/week) or low (<600 MET-min per week). These questionnaires were performed by a trained person (T.B).

Clinical comorbidities

The hypertension (HTN) was diagnosed according to the 2013 European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology Guidelines⁽²⁹⁾ and diabetes mellitus (DM) was defined using the 2014, American Diabetes Association Guidelines diagnosis and classification of DM⁽³⁰⁾.

Anthropometry assessment

All nutritional evaluation was performed by a trained nutritionist (TB).

The weight and height were measured with a mechanical platform scale (FILIZOLA[®]). The body mass index (BMI) was calculated using the formula, $BMI = \text{weight/height}^2$ and the nutritional status of the adult patients was determined according to the World Health Organization criteria⁽³¹⁾. Elderly individuals were classified according to the Lipschitz classification⁽³²⁾.

The mid-upper arm circumference (MUAC) was measured at the midpoint between the olecranon and the acromial process using a non-extensible measuring tape. The triceps skin fold (TSF) was measured directly over the triceps muscle on the posterior midline of the upper arm, at the midpoint between the acromial process of the scapula and the olecranon of the ulna using LANGE[®] Adipometer (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, MD). Mid-arm muscle circumference (MAMC) was calculated by the following formula: $MAMC = MUAC \text{ (cm)} - \pi \times [TSF / 10]$. The low MAMC was classified according to previous study⁽³³⁾.

Evaluation of malnutrition

The malnutrition was evaluated by using the Controlling Nutritional Status score (CONUT)⁽³⁴⁾ as normal (CONUT score, 0 - 1), light (CONUT score, 2 - 4), moderate (CONUT score, 5 - 8) and severe (CONUT score, 9 - 12) malnutrition.

Evaluation of body composition

The whole body dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) exams were performed according to the procedures recommended by the manufacturer on a Discovery W densitometer (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA), software version 3.3.0. All procedures were performed and interpreted by the same operator (AMK) blindly to the clinical and biochemical data. The data analysed included the whole body DXA measurements as fat mass (kg), lean mass and appendicular skeletal mass (ASM), which is the sum of the lean mass of the arms and legs (kg) and is considered the functional LM⁽³⁵⁾. Fat mass index (FMI) = Fat mass/height² and appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) = ASM/height² were also calculated.

Bone mass evaluation

All the subjects with CHC prospectively underwent scanning of the total lumbar spine (L₁ - L₄), total hip, femoral neck, whole-body BMD and bone mineral content (BMC) by DXA. The BMD's and BMC's results of these patients were compared to age-, sex-, and ethnicity-matched reference population provided by the manufacturer to generate *T*- and *Z*-scores conforming to International Osteoporosis Foundation guidelines^(36;37). According to the WHO's criteria⁽³⁸⁾, osteoporosis, in men aged 50 years, was defined by a *T*-score less than or equal to -2.5 standard deviation (SD) below the value of young adults and osteopenia was defined by a *T*-score between -1.0 and -2.5 SD below the young average value. In the women in the menopause and in men with less than 50 years, low bone mass was defined by a *Z*-score less than or equal to -2.0 SD below the expected range for their age^(36; 37).

Presarcopenia assessment

Presarcopenia stage is characterised by low muscle mass without impact on muscle strength⁽²⁰⁾. The cut-off points adopted for low MM were those recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria⁽²⁰⁾. Low muscle mass was defined as an ASMI greater than 2 SD below the reference population⁽³⁹⁾. This

criterion was previously employed in studies evaluating low muscle mass in Brazilian subjects^(40; 41). The cut-off points for low ASMI were 5.45 kg/m² and 7.26 kg/m² for women and men, respectively⁽³⁹⁾.

Muscle strength evaluation

The cut-off points adopted for low MS were those recommended by EWGSOP⁽²⁰⁾. Muscle strength was evaluated by handgrip strength that was performed with the patient in a standardized position. Muscle strength was measured with the hand-held dynamometer JAMAR[®] (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA). Subjects were seated, with their elbows flexed at 90° and supported at the time of the measurement⁽⁴⁰⁾. We collected three measurements from each hand and used the mean value in all analyses⁽⁴²⁾. During handgrip strength measurement, we asked the patient to grip the dynamometer with maximum strength, and to hold the grip for three seconds. Low muscle strength was defined as handgrip strength below 20 kg and 30 kg for women and men, respectively, based on the reference population⁽⁴³⁾.

Sarcopenia assessment

Sarcopenia was defined by the presence of both low ASMI (ASM/height²) and low muscle strength as recommended by EWGSOP⁽²⁰⁾.

Ethical Statement

The study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our Institution (CAAE: 20390513.2.0000.5149).

Statistical Analysis

Data were analysed with SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software package version 17.0. Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic, clinical, lifestyle, nutritional, and biochemical data. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. For the comparison of the percentages the asymptotic Pearson's Chi-square test was used. For comparisons of medians, the Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis and, for means, the Student's t test or ANOVA were used.

The strengths of association between the following coupled variables: ASMI and MAMC; BMC and MAMC; BMC and ASMI; BMC and MS; ASMI and MS; MAMC and MS; and the direction of the relationship were analysed by Pearson's or Spearman's correlation.

Kappa test was used to analyse the correlation between MAMC and DXA, the last considered the gold standard in the evaluation of presarcopenia/sarcopenia.

Associations between BMD or BMC and the following variables: ASMI, FMI, compensated cirrhosis, malnutrition, sedentary life style [low vs. normal physical activity (normal: >600 MET - min/week)], alcohol use (≤ 20 grams/day vs. >20grams/day), muscle strength, controlling for sex, age, body mass index and estimated glomerular filtration rate (eGFR), were evaluated by univariate analysis. Variables with a p value <0.20 in the univariate analysis were selected for the linear multivariate analysis. The R^2 (adjusted coefficient of determination) and the ANOVA were used to assess the adequacy of the models.

Associations between sarcopenia and the following variables: HOMA-IR, HTN, compensated cirrhosis, malnutrition, sedentary life style [low vs. normal physical activity (normal: >600 MET - min/week)], alcohol use (≤ 20 grams/day vs. >20grams/day) and total body BMC, controlling for sex, age and body mass index were evaluated by univariate analysis. All variables with p values <0.20 were included in the full models of logistic regression. Odds ratio (OR) and 95%CI were used as an estimate of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models.

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

Results

Characteristics of the patients

The characteristics of CHC patients are summarized in Table 1. The mean age of the patients was 50.5 ± 11.3 years (range, 22 to 71 yrs.) and 78/104 (75.0%) were men (Table 1). Among them, 34 (32.7%) were diagnosed with liver cirrhosis [Child-Turcotte-Pugh score, (A5): 19 (55.9%) and (A6): 15 (44.1%); APRI score (mean $\pm$ SD): 1.5 ± 1.6].

The prevalence of cirrhosis was higher in male than female subjects (Table 1). Hypertension and alcohol use were also more frequent found in cirrhotic compared to non-cirrhotic patients. The abnormalities of the liver function tests as well as HOMA-IR ≥ 2.7 were mostly identified in compensated cirrhotic subjects (Table 1). The majority of patients were infected with HCV genotype 1 (Table 1).

Bone mass, body composition and nutritional characteristics of patients with chronic hepatitis C

The overall prevalence of low BMD was 34.6%. When low BMD was categorized, low bone mass to age, osteopenia and osteoporosis were observed in 4.8%, 19.2% and 10.6% patients respectively. Low muscle strength, presarcopenia and sarcopenia were found in 27.9%, 14.4% and 8.7% subjects, respectively.

Bone mass, body composition and nutritional characteristics of CHC patients with and without compensated cirrhosis were compared (Table 2). Among all variables tested during univariate analysis, only fat mass index was significantly decreased in compensated cirrhotic subjects compared to non-cirrhotic patients (Table 2).

Regarding BMI classification, 8 (88.9%) and 1 (11.1%) sarcopenic individuals were classified as eutrophic and underweight, respectively (Figure 1). When low BMD was evaluated in relation to BMI, 23 (63.9%), 10 (27.8%) and one (2.8%) patients were classified as eutrophic, overweight and obese, respectively (Figure 2).

A close relationship between bone and muscle measures was observed. Positive correlations between BMC and muscle mass/strength measures, MAMC, ASMI and muscle strength were shown in Figures 3A, 3B and 3C, respectively.

Table 1. Demographic, clinical, life style, biochemical and virological data of patients with chronic hepatitis C ($n = 104$).

Variables	Stage of liver disease		<i>p</i> value
	Without cirrhosis	With compensated cirrhosis	
Demographics			
Patients	70 (67.3)	34 (32.7)	0.008*
Male n (%)	47 (67.1)	31 (91.2)	
Female n (%)	23 (32.9)	3 (8.8)	
Age (years) ^a	49.4 ± 12.0	52.7 ± 9.4	0.13
Clinical Comorbidities n (%)			
DM	12 (17.1)	10 (29.4)	0.15
HTN	23 (32.9)	22 (64.7)	0.002*
Life style data n (%)			
Alcohol use (>20grams/day)	42 (60.0)	28 (82.4)	0.02*
IPAQ (<600 MET-min/week)	26 (37.1)	13 (38.2)	0.91
Biochemical and haematological data			
Albumin (g/dl) ^b	4.3 (4.2 - 4.6)	4.0 (3.8 - 4.3)	< 0.0001*
ALT (U/l) ^b	45.0 (33.5 - 78.5)	111.5 (83.5 - 145.5)	< 0.0001*
ALP (U/l) ^b	71.0 (58.5 - 88.5)	113.0 (78.0 - 153.0)	0.001*
AST (U/l) ^b	44.0 (34.5 - 65.0)	109.0 (78.2 - 146.7)	< 0.0001*
e GFR (ml/min) ^b	103.2 (85.5 - 128.1)	104.7 (88.8 - 115.4)	0.63
γ-GT (U/l) ^b	72.0 (42.5 - 108.0)	150.0 (76.8 - 262.4)	< 0.0001*
Glycaemia (mg/dl) ^b	94.0 (86.0 - 98.0)	96.0 (87.0 - 117.0)	0.15
HOMA-IR ^c	20/69 (29.0)	22/32 (68.8)	< 0.0001*
Lymphocytes ^a	2218.6 ± 801.4	2126.6 ± 912.1	0.61
PA (%) ^b	95.5 (87.7 - 100.8)	78.2 (67.0 - 91.9)	0.06
Total bilirubin (mg/dl) ^b	0.8 (0.7 - 1.1)	1.1 (0.9 - 1.5)	< 0.0001*
Total cholesterol (mg/dl) ^a	168.1 ± 42.3	162.3 ± 28.9	0.47
25 (OH) Vitamin D ^a	32.0 ± 13.3	32.3 ± 12.7	0.90
PTH	35.8 (26.0 - 48.4)	31.9 (23.2 - 52.8)	0.47
Virological parameters			
HCV-RNA log ¹⁰ (IU/ml) ^b	6.0 (5.5 - 6.5)	5.8 (5.4 - 6.3)	0.24
Genotype 1 n (%)	65 (92.9)	28 (82.4)	0.10

a, mean ± standard deviation (SD); b, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; c, 101/104 (97.0%) patients; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; DM, diabetes mellitus; e GFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation; γ-GGT gamma-glutamyltranspeptidase; HCV, hepatitis C virus; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR value ≥ 2.7 was used to detect insulin resistance); HTN, hypertension; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (short): low vs. normal (normal: > 600 MET - min/week); PA, Prothrombin activity; PTH, Parathyroid hormone; RNA, Ribonucleic Acid;*, *p* values ≤ 0.05 were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean ± SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

Table 2. Body composition bone mineral density/content assessment and nutritional characteristics of patients with chronic hepatitis C ($n = 104$).

Variables	Stage of liver disease		<i>p</i>
	Without cirrhosis (<i>n</i> = 70)	With compensated cirrhosis (<i>n</i> = 34)	
DXA data			
Soft tissue body composition			
Appendicular skeletal muscle mass (kg)			
ASMI (kg/m ²) ^a	8.0 (7.0 - 8.9)	7.7 (7.1 - 8.5)	0.36
Presarcopenia (low ASMI) ^b	9 (12.9)	6 (17.6)	0.51
Fat mass			
FMI (kg/m ²) ^a	8.5 (6.2 - 9.8)	6.9 (5.3 - 8.8)	0.05*
Bone mass density/content ^c			
Total body BMD (g/cm ²)	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.50
Total body BMD <i>T</i> - score	-0.6 ± 1.3	-0.8 ± 1.3	0.56
Total body BMC (g) ^a	2354.2 (1972.6 - 2709.9)	2276.4 (2003.5 - 2741.0)	0.92
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.07
Lumbar spine BMD <i>T</i> - score	-0.8 ± 1.5	-1.3 ± 1.4	0.16
Femoral neck	0.81 ± 0.2	0.79 ± 0.2	0.49
Lumbar spine BMD <i>T</i> - score	-0.94 ± 0.2	-0.97 ± 0.17	0.89
Total hip BMD (g/cm ²)	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.40
Total hip BMD <i>T</i> - score	-0.4 ± 1.0	-0.5 ± 0.8	0.68
Low bone mass n (%)	21 (30.0)	15 (44.0)	0.16
Low bone mass to age n (%)	2 (2.9)	3 (8.8)	
Osteopenia n (%)	14 (20.0)	6 (17.6)	
Osteoporosis n (%)	5 (7.1)	6 (17.6)	
Anthropometric data			
BMI (kg/m ²) ^a	26.1 (23.8 - 30.1)	26.1 (23.8 - 29.9)	0.22
Low MAMC n (%) ^d	12 (17.1)	8 (23.5)	0.44
Assessment of malnutrition n (%)			
Normal (CONUT score, 0 - 1)	41 (58.6)	19 (55.9)	0.86
Light (CONUT score, 2 - 4)	28 (4.0)	14 (41.2)	
Moderate (CONUT score, 5 - 8)	1 (1.4)	1 (2.9)	
Severe (CONUT score, 9 - 12)	0	0	
Grip strength data			
Low muscle strength ^e	18 (25.7)	11 (32.4)	0.48
Sarcopenia ^f			
Low ASMI ^b and muscle strength ^e	5 (7.1)	4 (11.8)	0.43

ASMI, Appendicular skeletal muscle mass index (appendicular skeletal muscle mass/height²); BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CONUT, Controlling Nutritional Status score (including serum albumin level, total cholesterol and lymphocyte count); DXA, Body composition evaluated by whole-body dual-energy X-ray absorptiometry; FMI, fat mass/height²; MAMC, mid-arm muscle circumference; a, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile]; b, Presarcopenia, the cut-off points adopted for low muscle mass were those recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria⁽²⁰⁾: 5.45 kg/m^2 and 7.26 kg/m^2 for women and men, respectively⁽³⁹⁾; c, mean $\pm$ standard deviation (SD); d, according to Frisancho (1990); e, The cut-off points adopted for low muscle strength were those recommended by EWGSOP criteria⁽²⁰⁾; f, Sarcopenia was defined by the presence of both low ASMI (ASM/height²) and low MS as recommended by EWGSOP⁽¹⁹⁾; *, *p* values ≤ 0.05 were considered significant [the asymptotic Pearson's Chi-square test (categorical variables)]; Test T (mean $\pm$ SD) or Mann Whitney [Median and interquartile range (IQR, 25th - 75th percentile)].

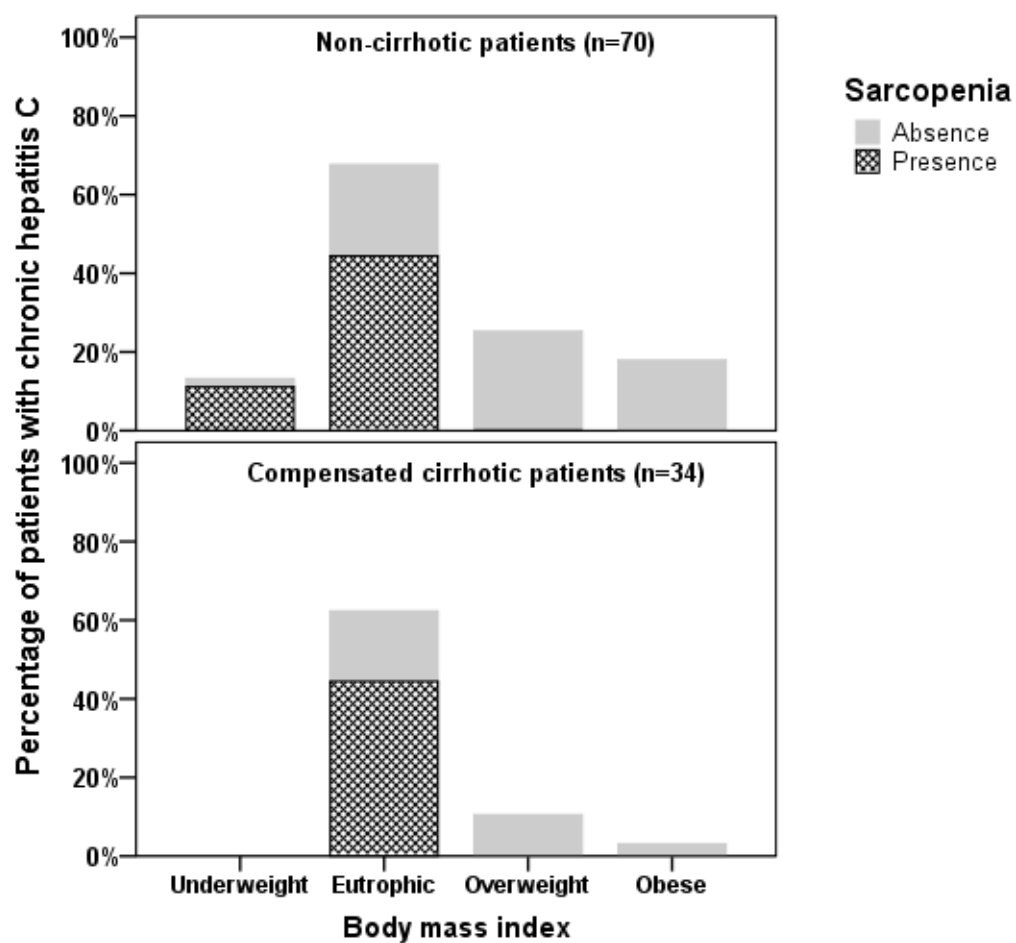


Figure 1. Eight (88.9%) sarcopenic individuals with chronic hepatitis C had body mass index classified as eutrophic according to the World Health Organization (WHO, 1995)⁽³¹⁾. *p* value >0.05

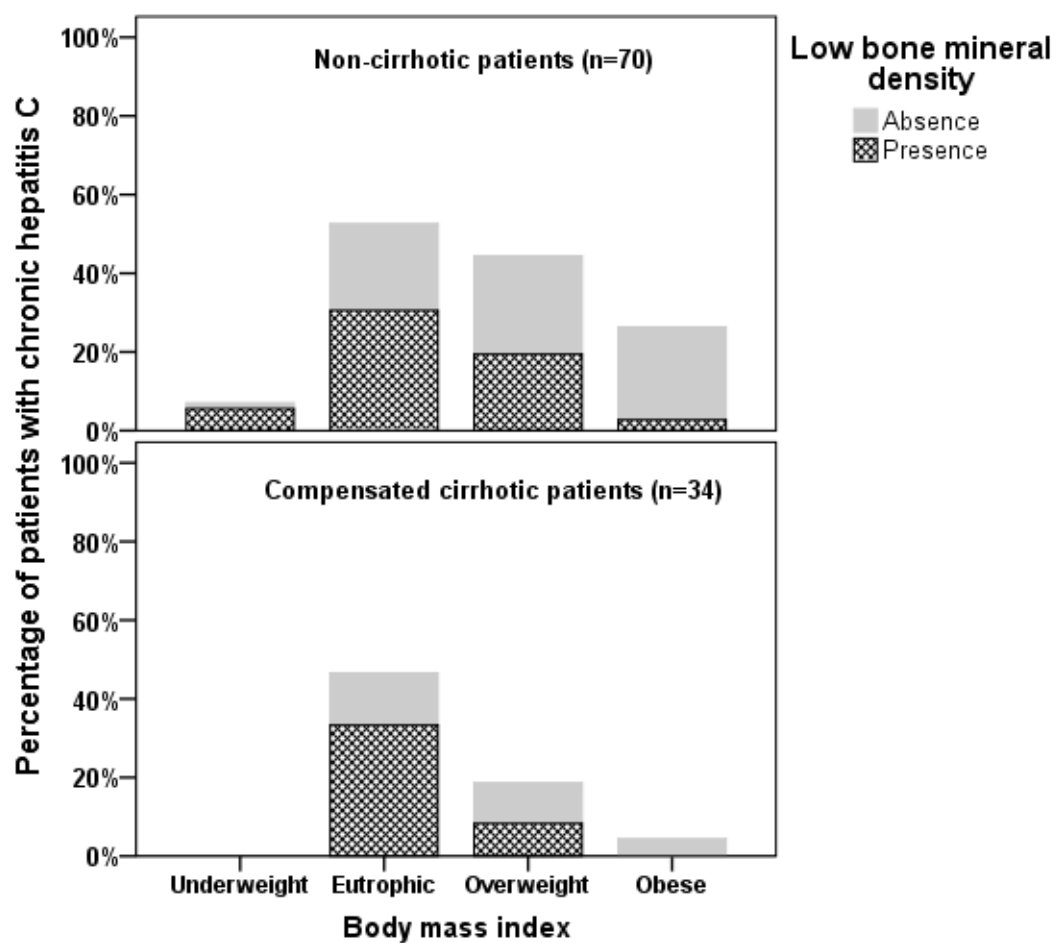


Figure 2. Among patients chronically infected by HCV with low bone mineral density, 23 (63.9%), 10 (27.8%) and one (2.8%) were classified as normal weight, overweight and obese according to the World Health Organization (WHO, 1995)⁽³¹⁾. p value >0.05

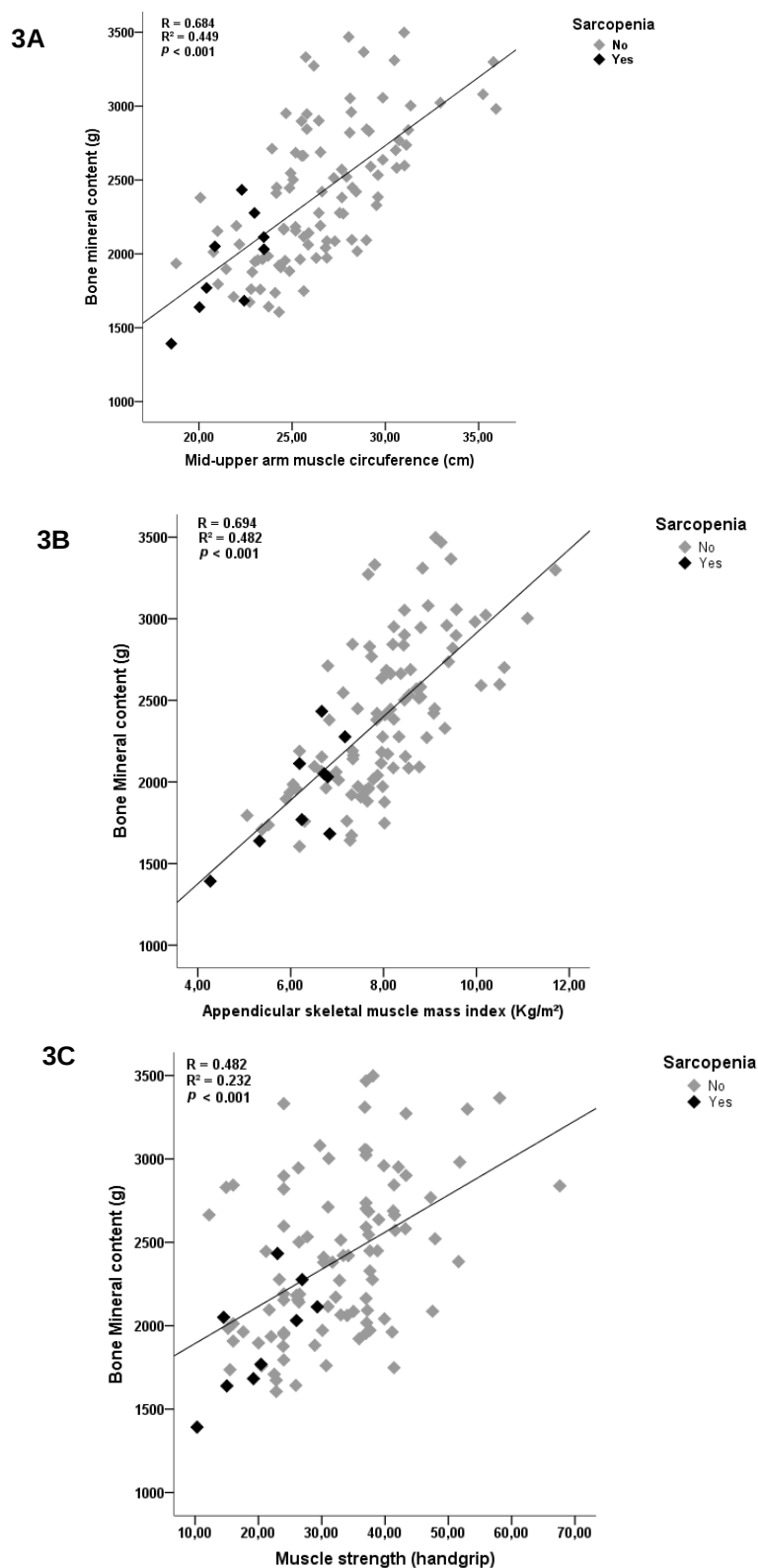


Figure 3. Correlation between total bone mineral content and mid-upper arm muscle (**3A**), total bone mineral content and appendicular muscle mass (**3B**) and total bone mineral content and muscle strength (**3C**) in patients with chronic hepatitis C categorized in sarcopenic and non-sarcopenic subjects.

Factors associated with low bone mineral density/bone mineral content in patients with chronic hepatitis C

A total of 11 subjects were osteoporotic with low BMD detected in the following skeletal sites: lumbar spine [8/11 (72.7%)]; lumbar spine and femoral neck [3/104 (27.3%)]. Among the osteopenic individuals ($n = 20$), low BMD were identified in the following skeletal sites: lumbar spine, femoral neck and total hip [8/20 (40.0%)]; lumbar spine and femoral neck [6/20 (30.0%)]; lumbar spine [5/20 (25.0%)]; femoral neck and total hip [1/20 (5.0%)].

In the linear regression analysis, ASMI was independently associated with lumbar spine BMD, femoral neck BMD, total hip BMD and total body BMC (Table 3). Regarding lumbar spine BMD, in the univariate analysis, ASMI, BMI and estimated glomerular filtration rate were selected. ASMI and estimated glomerular filtration rate remained independently associated with lumbar spine BMD in the linear regression analysis (Table 3).

Age, male sex and ASMI were selected in the univariate analysis and remained independently associated with femoral neck BMD in the linear regression analysis (Table 3). Concerning total hip BMD, male sex, ASMI and IPAQ (<600 MET - min/week) were selected in the univariate analysis. Male sex and ASMI remained independently associated with total hip BMD in the linear regression analysis (Table 3).

Male sex, ASMI and estimated glomerular filtration rate were selected in the univariate analysis and remained independently associated with total body BMC in the linear regression analyses (Table 3).

Neither the viral load ($p = 0.41$) nor the HCV genotype ($p = 0.28$) was associated with low BMD or BMC. Furthermore, BMC and BMD were not associated with HOMA-IR ≥ 2.7 ($p = 0.79$ and $p = 0.88$) and PTH serum levels ($p = 0.38$ and $p = 0.40$), respectively.

Table 3. Variables associated with bone mineral density/content in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 104$).

BMD/BMC topographic distribution Variables	Beta Regression Coefficient	<i>t</i>	<i>p</i>	Adjusted R^2	F value
Lumbar spine BMD				0.19	12.92
ASMI	0.27	2.89	0.05		
eGFR (ml/min)	0.30	3.25	0.02		
Femoral Neck				0.42	25.57
Male sex	-0.263	-2.98	0.004		
Age	-0.189	-2.34	0.021		
ASMI	0.70	8.45	<0.0001		
Total hip BMD				0.42	37.06
ASMI	0.72	8.53	< 0.0001		
Male sex	-0.22	-2.61	0.01		
Total body BMC				0.52	35.83
ASMI	0.52	5.84	< 0.0001		
Male sex	-0.25	-2.77	0.007		
eGFR (ml/min)	0.24	2.84	0.006		

BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; CI, Confidence interval; *t*, computed by dividing the estimated value of the β coefficient by its standard error. The linear regression models were appropriately adjusted according to the F-test of the ANOVA ($p < 0.05$). Appendicular skeletal muscle mass index [ASMI (appendicular skeletal muscle mass/height²)]; alcohol use (≤ 20 grams/day vs. > 20 grams/day); compensated cirrhosis; fat mass index [FMI (fat mass/height²)]; International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (short): low vs. normal (normal: > 600 MET - min/week) and muscle strength were variables included on the linear regression models, adjusted by age, sex, body index mass (BMI) and glomerular filtration rate (eGFR) estimate by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Factors associated with sarcopenia in patients with chronic hepatitis C

In the univariate analysis, BMI, BMC, malnutrition and alcohol use (≤ 20 grams/day vs. >20 grams/day) were selected. BMC and malnutrition remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (Table 4). The inverse association between BMC and sarcopenia is shown in Figure 4.

Neither the viral load ($p = 0.23$) nor the HCV genotype ($p = 0.08$) was associated with sarcopenia.

Correlation between mid-arm muscle circumference, appendicular skeletal mass and muscle strength in patients with chronic hepatitis C

A positive correlation was found between MAMC and ASMI (Figure 5A). MAMC and ASMI, respectively, were also significantly correlated with MS (Figure 5B and 5C).

Concordance between mid-arm muscle circumference, appendicular skeletal mass and muscle strength in the evaluation of presarcopenia and sarcopenia in patients with chronic hepatitis C

Because a positive correlation was found between MAMC and ASMI, we analysed the degree of concordance of these nutritional methods in the assessment of presarcopenia and sarcopenia. When ASMI was replaced by MAMC in the evaluation of muscle mass, low MAMC and low MAMC coupled with low handgrip strength, respectively, were observed in 20 (19.2%) and 11 (10.6%) subjects. Moderate and substantial agreement were found between MAMC and ASMI in the evaluation of presarcopenia (Kappa = 0.49; $p < 0.0001$) and sarcopenia (Kappa = 0.67; $p < 0.0001$), respectively.

Table 4. Variables associated with sarcopenia in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C ($n = 104$).

Variables	Sarcopenia			
	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	p	OR	95% CI	p
Sex	0.93	-	-	-
Age	0.49	-	-	-
Body mass index	0.001	0.06	0.003 - 1.12	0.06
Bone mineral content (BMC)	0.003	0.996	0.993 - 0.999	0.02
Hypertension	0.89	-	-	-
HOMA-IR	0.05	0.10	0.01 - 1.56	0.10
Compensated cirrhosis	0.25	-	-	-
Malnutrition	<0.0001	2.79	1.28 - 6.09	0.01
Low physical activity ^b	0.35	-	-	-
Alcohol use (>20grams/day) ^c	0.15	0.98	0.05 - 21.30	0.99

a, Sarcopenia was defined as both low ASMI (ASM/height²) and low MS as recommended by EWGSOP¹⁵; b, the physical activity was dichotomised into normal [moderate-to-high categorical scale of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) >600 MET-min/week or low <600 MET-min per week]; c, alcohol use was stratified as ≤ 20 grams/day vs. >20grams/day; CI, confidential interval; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR value ≥ 2.7 was used to detect insulin resistance); OR, Odds Ratio.

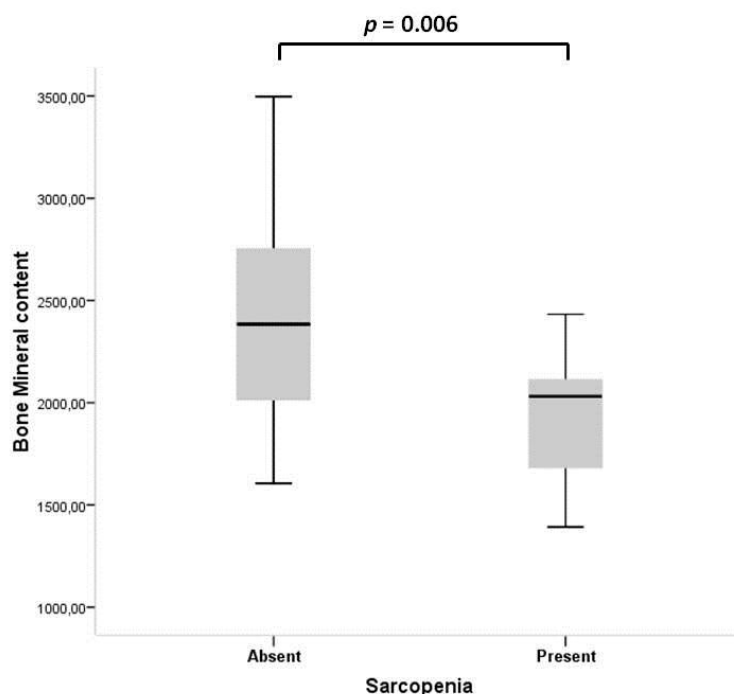


Figure 4. Association between total bone mineral content and sarcopenia in patients with chronic hepatitis C. Each box shows the median (horizontal bar) and the lower and upper quartiles. Whiskers indicate the minimum and maximum values

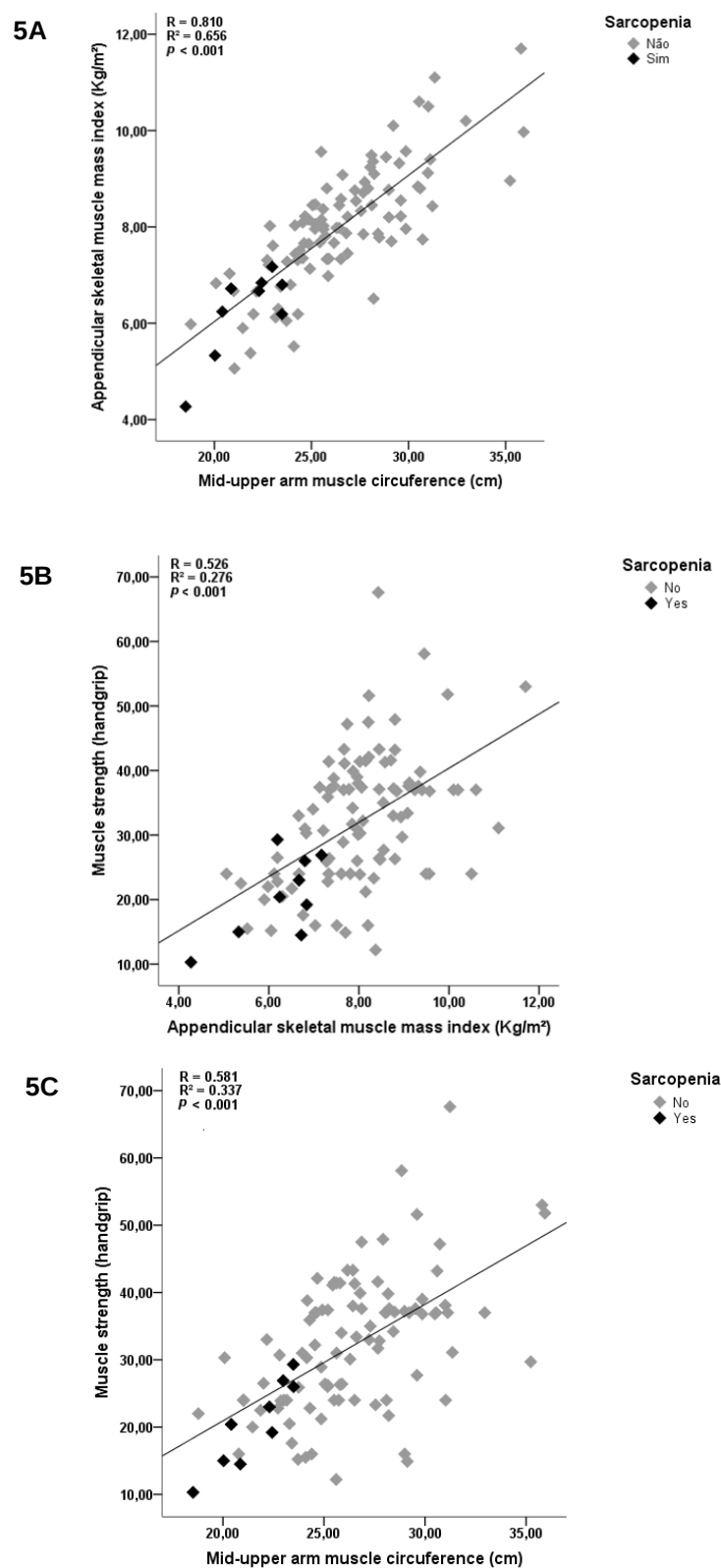


Figure 5. Correlation between appendicular muscle mass and mid-upper arm muscle (5A) muscle strength and mid-upper arm (5B); muscle strength and appendicular muscle mass (5C) in patients with chronic hepatitis C categorized in sarcopenic and non-sarcopenic subjects.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that ASM is an independent predictor of BMD in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with CHC. Similarly, in previous studies addressing the role of skeletal muscle in the maintenance of bone health, muscle mass/strength was also identified as a protector factor against low BMD in both healthy^(14;15) and diseased populations^(16;17). However, in the setting of metabolic bone disease, the function performed by each specific body composition component in preventing bone loss has not yet been completely clarified.

In the current study, neither fat mass nor BMI was associated with low BMD. Differently, Sharma *et al.*, using DXA and bioimpedance analysis to evaluate lean mass and fat mass were strong and independent predictors of BMD⁽⁴⁴⁾. Conversely, compared to HIV-uninfected women, HIV-infected women were older, postmenopausal and had higher prevalence of HCV/HIV-coinfection. It should be emphasized that the women ($n = 26$) enrolled in the present study were younger and premenopausal. These findings are in line with studies already published demonstrating that in men and in premenopausal women, the effect of lean mass on BMD was greater than the effect of fat mass. Conversely, in postmenopausal women the impact of lean mass and fat mass on BMD were similar⁽⁴⁵⁾.

In this study, BMD was lowered in 36 (34.6%) of the patients and both osteopenia and osteoporosis were more frequently detected in the lumbar spine and in the femoral neck than in the hip. The bone wasting has been known to be common in cirrhosis, regardless of its aetiology⁽⁴⁶⁾. Recently, a meta-analysis of literature studies, including six case-control studies (372 cirrhotic patients and 1579 controls), found a higher prevalence of osteoporosis in cirrhotic patients than in controls (34.7% vs. 12.8%), with significantly reduced lumbar spine BMD⁽⁴⁷⁾. Regarding the association between BMD and viral hepatitis, most studies focused on patients in late stages of cirrhosis^(46; 47), therefore, little is known about bone status in non-cirrhotic patients with CHC. In the current study, in which only non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients (Child-Turcotte-Pugh A) chronically infected by HCV were included, a marked frequency of low BMD was observed despite the presence of cirrhosis. Similarly, Schiefke *et al.* (2005) observed a high prevalence of osteopenia and osteoporosis in non-cirrhotic patients with CHC⁽⁸⁾. Moreover, the authors noticed that bone-specific alkaline phosphatase and intact PTH were significantly elevated in the more advanced stages of fibrosis⁽⁸⁾. Differently, our results have not shown substantial alterations in PTH serum

levels as well as vitamin D status between CHC patients with and without low BMC or BMD, independently of hepatic fibrosis stage. These findings are in line with previous study that not found clinically important modifications in bone markers and calciotropic hormones among non-cirrhotic and cirrhotic individuals with hepatitis C⁽⁸⁾. Apart from this, comparable to previous studies⁽⁴⁸⁾, our data have demonstrated no significant association between BMD/BMC measurements and presence of compensated cirrhosis, viral load and HCV genotype. Despite patients with alcoholism were not excluded from our investigation, low BMD and low BMC were not associated with alcohol use categorized in ≤ 20 grams/day vs. >20 grams/day.

In the current study, ASM was a strong positive independent predictor of lumbar spine, femoral neck, hip, and total body BMC. It is well known that ASM, the lean soft tissue found in the arms and legs, represents a large proportion of total body skeletal muscle mass⁽⁴⁹⁾. Furthermore, the tight interaction between skeletal muscle and bone is crucial for modelling and remodelling, process that improve both bone mass and bone strength⁽⁵⁰⁾. Interestingly, in our study low BMC was a strong determinant of sarcopenia. This finding points to a complex bi-directional crosstalk between bone and muscle involving not only the mechanical interaction but also a putative paracrine function that might be related to the secretion of biological mediators by both of these components of musculoskeletal system⁽⁵¹⁾.

Our data demonstrated sarcopenia, classified according to EWGSOP criteria, in 7.1% and 11.8% of non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients (Child-Turcotte-Pugh A), respectively. In a recent investigation, Hiraoka *et al.* (2016), using computed tomography and handgrip strength, found sarcopenia, also based on EWGSOP criteria, in 7.1%, 11.8% and 21.9% non-cirrhotic, compensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh A) and decompensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh B/C) Japanese patients with chronic B and/or C viral hepatitis, respectively⁽²¹⁾. In these individuals, the prevalence of sarcopenia increased in parallel with the progression of hepatic fibrosis. Of particular concern, in the current study, was the finding that almost 7.0% of CHC subjects were sarcopenic prior the onset of cirrhosis.

Conceptually, sarcopenia is defined by a combination of low muscle mass and reduced muscle strength or impaired physical performance⁽²⁰⁾. Sarcopenia can be considered primary when it is associated with aging itself; however, it can also be present as a consequence of chronic diseases⁽²⁰⁾. Skeletal muscle loss, considered a component of malnutrition, has been found in approximately 40.0% of patients with cirrhosis⁽⁵²⁾. Despite the negative impact of sarcopenia on survival⁽¹⁹⁾, quality of life, severe advanced liver disease-related complications

as hepatic encephalopathy and infections, the role of muscle remains usually unseen in chronic liver diseases⁽⁵³⁾.

With regard to muscularity assessment in patients with chronic liver disease, DXA accuracy might be limited in the presence of fluid retention. It should be highlighted that the subjects enrolled in the present study were non-cirrhotic or compensated cirrhotic, therefore, none of the patients had signals of fluid overload. All screened individuals underwent a detailed physical examination, particularly the presence of bilateral lower-extremity oedema and ascites were exhaustively investigated. Additionally, there is not a specific criterion to detected sarcopenia in patients with chronic liver disease. The criterion adopted in the current study, has already been employed by Japanese investigators to evaluated the frequency of presarcopenia and sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis⁽²¹⁾.

Interestingly, our results have shown a positive correlation between ASMI, MAMC and MS. Furthermore, moderate and substantial concordance was found between MAMC and ASMI in the evaluation of presarcopenia and sarcopenia, respectively. It is well known that the accurate assessment of MM is an essential step for classifying sarcopenic subjects. Despite computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and DXA are considered to be the most accurate techniques in estimating muscle wasting⁽⁵⁴⁾, the exposition of patients to high levels of ionizing radiation for CTs and the high cost limit the access to these methods in routine practice.

In the present study, it should be emphasized that almost 89.0% and 64.0% of sarcopenic subjects and patients with low BMD, respectively, were classified as eutrophic according to BMI. Moreover, our data demonstrated a strong association between sarcopenia and malnutrition. Therefore, we suggest that clinicians incorporate routine MAMC coupled with handgrip strength, considered simple non-invasive and inexpensive nutritional methods, alongside BMI, into their routine clinical evaluation of patients chronically infected by HCV, to screen for earlier skeletal muscle loss. These findings are corroborated by further literature evidences. A recent cross-sectional study from National Health Examination and Nutrition (NHANES) demonstrated that low muscle mass, as assessed by MAMC measurements <10th percentile, precedes the development of cirrhosis in patients with CHC⁽⁵⁵⁾. Apart from this, in the hepatic disease context, the ESPEN guidelines recommend that the evaluation of malnutrition should be performed using anthropometric methods which are not affected by the presence of ascites and peripheral oedema as MAMC and triceps skin fold⁽⁵⁶⁾.

The limitations of our study should to be considered. The subjects included were recruited from a referral centre and consequently may not be representative of all patients with CHC. In addition, the cross-sectional nature of this investigation precluded the possibility to recognize any cause-effect relationship between low BMD/sarcopenia and clinical, lifestyle and nutritional cofactors. Despite the meticulous clinical interview, self-reporting of alcohol consumption is subjective and exact quantity of alcohol intake may be underestimated. Further weaknesses include the lack of a control group for muscularity and bone mass assessment in the statistical analysis.

The data presented here should be taken into account in the understanding of the sarcopenia and lowered BMD in patients with CHC and in the translation of the results into daily clinical practice. Altogether, these findings may influence clinical decision-making and contribute to the development of effective strategies to screen the musculoskeletal system abnormalities in all patients with CHC, independently of the stage of the liver disease. Maintenance of healthy bone and preserved skeletal muscle is essential to reduce the negative effects of sarcopenia and low BMD on the quality of life, morbidity and mortality of patients with CHC. The challenge remains for further research to identify potential molecular and biochemical mediators involved in the crosstalk between bone, skeletal muscle and liver. Furthermore, better comprehension of these processes will positively influence in the management strategies for decrease the wasting of muscle and bone in subjects with CHC.

References

1. Asselah T, Boyer N, Saadoun D *et al.* (2016) Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* **36 Suppl 1**, 47-57.
2. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M (2016) Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med* **374**, 1687-1688.
3. Luhn M, Waffenschmidt S, Gerber-Grote A *et al.* (2016) Health Economic Evaluations of Sofosbuvir for Treatment of Chronic Hepatitis C: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* **14**, 527-543.
4. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M *et al.* (2016) The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **388**, 1081-1088.
5. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM (2015) Hepatitis C. *Lancet* **385**, 1124-1135.
6. Younossi Z, Park H, Henry L *et al.* (2016) Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* **150**, 1599-1608.
7. Gill K, Ghazianian H, Manch R *et al.* (2016) Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* **10**, 415-423.
8. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M *et al.* (2005) Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World journal of gastroenterology: WJG* **11**, 1843-1847.
9. Chen CC, Wang SS, Jeng FS *et al.* (1996) Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* **11**, 417-421.
10. Arteh J, Narra S, Nair S (2010) Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* **55**, 2624-2628.
11. Gallego-Rojas FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M *et al.* (1998) Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* **28**, 695-699.
12. Szulc P, Beck TJ, Marchand F *et al.* (2005) Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *J Bone Miner Res* **20**, 721-729.
13. Brotto M, Bonewald L (2015) Bone and muscle: Interactions beyond mechanical. *Bone* **80**, 109-114.
14. Taaffe DR, Cauley JA, Danielson M *et al.* (2001) Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* **16**, 1343-1352.

15. Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B *et al.* (1990) Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* **5**, 589-595.
16. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M *et al.* (2009) Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *Journal of bone and mineral metabolism* **27**, 456-463.
17. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM *et al.* (2004) Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **170**, 1286-1293.
18. Kalafateli M, Triantos C, Tsochatzis E *et al.* (2015) Adipokines levels are associated with the severity of liver disease in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* **21**, 3020-3029.
19. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J *et al.* (2015) Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* **6**, e102.
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al.* (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**, 412-423.
21. Hiraoka A, Michitaka K, Ueki H *et al.* (2016) Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **28**, 940-947.
22. Rosales XQ, Chu ML, Shilling C *et al.* Fidelity of gamma-glutamyl transferase (GGT) in differentiating skeletal muscle from liver damage. *J Child Neurol* **23**, 748-751.
23. D'Amico G, Pasta L, Morabito A *et al.* (2014) Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **39**, 1180-1193.
24. Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* **1**, 1-85.
25. Shaheen AA, Myers RP (2007) Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* **46**, 912-921.
26. Petta S, Cammà C, DI Marco V *et al.* (2009) Insulin resistance is a major determinant of liver stiffness in nondiabetic patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* **30**, 603-613.
27. Services UDoHaH (2016) Dietary guidelines for Americans 2015–2020.
28. Hallal PC, Cordeira K, Knuth AG *et al.* (2014) Ten-year trends in total physical activity practice in Brazilian adults: 2002-2012. *J Phys Act Health* **11**, 1525-1530.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al.* (2014) 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* **23**, 3-16.

30. ADA (2014) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **37 Suppl 1**, S81-90.
31. WHO (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*.
32. Lipschitz DA (1994) Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* **21**, 55-67.
33. Frisancho AR (1990) *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*: University of Michigan Press.
34. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG *et al.* (2005) CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* **20**, 38-45.
35. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB *et al.* (2002) Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* **76**, 378-383.
36. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP *et al.* (2013) Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* **16**, 455-466.
37. Brandão CM, Camargos BM, Zerbini CA *et al.* (2009) [2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry--SBDens]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **53**, 107-112.
38. Organization WH (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992].
39. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D *et al.* (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* **147**, 755-763.
40. da Silva Alexandre T, de Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL *et al.* (2014) Sarcopenia according to the european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus Dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging* **18**, 547-553.
41. Lourenço RA, Pérez-Zepeda M, Gutiérrez-Robledo L *et al.* (2015) Performance of the European Working Group on Sarcopenia in Older People algorithm in screening older adults for muscle mass assessment. *Age Ageing* **44**, 334-338.
42. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J (2005) Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* **24**, 250-258.
43. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S *et al.* (2003) Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985) **95**, 1851-1860.
44. Sharma A, Tian F, Yin MT *et al.* (2012) Association of regional body composition with bone mineral density in HIV-infected and HIV-uninfected women: women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* **61**, 469-476.

45. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV (2014) Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, 30-38.
46. Nakchbandi IA (2014) Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* **20**, 9427-9438.
47. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G *et al.* (2016) The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* **84**, 30-38.
48. Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH *et al.* (2013) Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* **8**, e81652.
49. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M *et al.* (1990) Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* **52**, 214-218.
50. Frost HM (1997) On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res* **12**, 1539-1546.
51. DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA (2013) Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties. *J Bone Miner Res* **28**, 1509-1518.
52. Dasarathy S, Merli M (2016) Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*.
53. Montano-Loza AJ (2014) Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* **20**, 8061-8071.
54. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J *et al.* (2015) Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proceedings of the Nutrition Society* **74**, 355-366.
55. Gowda C, Compber C, Amorosa VK *et al.* (2014) Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. *J Viral Hepat* **21**, 938-943.
56. Plauth M, Cabré E, Riggio O *et al.* (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* **25**, 285-294.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Achados mais relevantes:

Em pacientes com hepatite C sem cirrose e com cirrose compensada:

- A prevalência de massa livre de gordura baixa avaliada pela BIA foi de 21,5%;
- A prevalência de pré-sarcopenia e sarcopenia foi de 14,4% e 8,7%, respectivamente;
- A prevalência de massa óssea baixa (osteoporose, osteopenia e massa óssea baixa para idade) foi de 34,6%;
- As comorbidades clínicas, o estilo de vida e o estado nutricional associaram-se à MLG baixa e ao AF baixo;
- A cirrose, a desnutrição e o uso atual de álcool permaneceram independentemente associados com AF baixo;
- A massa muscular apendicular baixa é preditor independente de DMO;
- A massa óssea e a presença de desnutrição permaneceram independentemente associadas à sarcopeniana população;

Com base nos resultados desse estudo, os efeitos da infecção pelo VHC não se restringem somente ao fígado. Várias manifestações extra-hepáticas podem ser identificadas. Dentre elas destacam-se, as alterações da massa óssea identificadas no presente estudo.

Outro aspecto importante observado foi a associação entre massa muscular e massa óssea. Esses achados reforçam a relevância da avaliação nutricional em pacientes com hepatite C, especialmente a avaliação da massa e função muscular. Dentre os potenciais mecanismos implicados na lesão muscular, estudos prévios demonstraram a relação entre inflamação e perda de massa muscular.

Em indivíduos infectados pelo VHC, a sarcopenia e seus mecanismos fisiopatológicos são marcados por escassez de dados, particularmente em indivíduos sem evidência de cirrose. Tornam-se necessárias pesquisas futuras que tenham como objetivo a identificação de potenciais mediadores moleculares e bioquímicos implicados na relação entre osso, músculo esquelético e fígado. Além deste aspecto, a melhor compreensão desses processos influenciará positivamente nas estratégias de prevenção/terapêutica das alterações ósseas e musculares nesses pacientes.

APÊNDICES

APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: 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.

Pesquisadores Responsáveis: Tatiana Bering; Dra. Luciana Diniz Silva; Dra. Maria Marta Sarquis Soares.

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

Telefones para contato: (31)8893-3617; (31) 34099933

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática”.

Esse projeto tem como objetivo avaliar a presença de osteoporose em pacientes portadores de hepatite C crônica assim como a presença de algumas alterações no sangue que podem ocorrer nessa doença.

Será realizada uma avaliação nutricional, coletaremos dados como peso, altura, medidas corporais (medidas das pregas cutâneas (da pele), circunferências da cintura e quadril que avaliam o seu estado nutricional) e hábitos alimentares (como é constituída a sua alimentação) e serão solicitados alguns exames de sangue e o exame de densitometria óssea durante uma consulta de acompanhamento do paciente. A densitometria óssea trata-se de um exame de imagem não invasivo que avalia os ossos e é utilizado no diagnóstico de osteoporose. A única contra-indicação 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. Para os exames de sangue será coletada uma quantidade de sangue equivalente a duas colheres de sopa de sangue e o único incômodo será o da punção venosa. A única finalidade desses exames 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 identificação precoce da doença osteoporose é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas.

A participação é *voluntária* e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com Tatiana Bering pelo telefone: (31) 8893 3617 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2 andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592.

Todas as informações geradas são de caráter confidencial.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

ANEXOS

ANEXO A. AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA

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: ___ sem alteração ___ perda de peso ___ ganho de peso.

Peso atual _____ kg Altura: _____ m

Peso habitual _____ kg

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

Avaliação global subjetiva segundo DETSKY et al, 1987, adaptado.

ANEXO B. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE MINAS GERAIS



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

Projeto: CAAE – 20390513.2.0000.5149

Interessado(a): Profa. Maria Marta Sarquis Soares
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.ª Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG