

Mariana de Souza Dorna

INVESTIGAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE COMO PREDITOR DA RESPOSTA VIROLÓGICA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP-Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. *Giovanni Faria Silva*

Coorientador: Prof. Dr. *Marcos Ferreira Minicucci*

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Dorna, Mariana de Souza.

Investigação do ângulo de fase como fator preditor da resposta virológica em pacientes portadores de hepatite C / Mariana de Souza Dorna. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Giovanni Faria Silva

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101118

1. Hepatite C. 2. Hepatite por vírus. 3. Impedância elétrica. 3. Correntes alternadas. 4. Fisiopatologia. 5. Análise virológica. 6. Índice de massa corporal.

Palavras-chave: Ângulo de fase; Bioimpedância; Composição corporal; Hepatite C.

Epígrafe

“Many that live deserve death. And some die that deserve life. Can you give it to them? Then be not too eager to deal out death in the name of justice, fearing for your own safety. Even the wise cannot see all ends.”

(J R R Tolkien – The Lord of the Rings)

Dedicatória

A DEUS, por guiar-me sempre no caminho do bem, especialmente nos momentos mais difíceis.

Ao meu porto-seguro, MARCOS MITSUO SEKI, por todo apoio, amor, carinho e cumplicidade ao longo desses anos. Obrigada por tudo isso, e pelo melhor presente que poderia ter recebido em vida, nossa filha Olívia.

À minha filha, OLÍVIA. No momento em que escrevo esse agradecimento, você está prestes à completar 12 meses. Obrigada filha, por ensinar a sua mãe o verdadeiro significado de respeito, amor e entrega. Gratidão e amor infintos pela sua chegada!

Aos meus pais, ÂNGELO (*in memoriam*) e NELMA, por todo amor, carinho e respeito a mim dedicados. Pelo ensinamento constante de respeito, ética e humildade para com o próximo. A vocês sou grata pela conquista, e pelo apoio incondicional.

E por fim, mas definitivamente não menos importante, ao “meu time”, à família que eu escolhi: RENATA JUSKOWIAK, FERNANDA SEELOS, BERTHA FURLAN e LEONARDO RUFINO, ANDRÉA e BRUNO DELLA RIPA, LIANA COELHO, SUZANA MINAMOTO e FAMÍLIA, LIGIA Y. SASSAKI e FAMÍLIA, JORGE PEDROSO, LARISSA FAVARO e minha amada afilhada LAVINIA... Obrigada pela presença, pelo carinho, pelo acolhimento. Pelos puxões-de-orelha, pelo colo, pelo silêncio respeitoso, pelo riso, pelo choro... mas, principalmente, pela certeza de que juntos somos mais, e que chegamos muito mais longe! Amo vocês, imensamente!

Muito obrigada!

Agradecimento Especial

Ao Dr. GIOVANNI FARIA SILVA e ao Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI, pelos exemplos de conduta ética, profissional, pela confiança e principalmente pelos ensinamentos.

Agradecimentos

A todos os PACIENTES que participaram desta pesquisa, verdadeiras fontes de inspiração de determinação e auto-superação. Pela confiança e carinho para que este trabalho fosse possível.

Ao PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO “FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA”, à secretaria do programa e aos FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, por todo auxílio prestado e atenção concedida nos momentos oportunos!

Ao Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO e Prfa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI, pelo exemplo de profissionalismo, competência e ética. Pelo acolhimento, amizade e partilha. Vocês são muito responsáveis pela concretização desse sonho. Obrigada!

Às Nutricionistas LAÍS AUGUSTI, LIVIA ALVES AMARAL SANTOS, BÁRBARA FIGUEIRA, BEATRIZ LUCCHINI, obrigada por todo apoio, carinho, amizade, suporte. Que o futuro de vocês seja brilhante!

A todos os FUNCIONÁRIOS DO AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS, da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo auxílio e atenção nos momentos necessários!

Aos MÉDICOS-RESIDENTES DA DISCIPLINA DE GASTROENTEROLOGIA E NUTRIÇÃO, nos anos de 2010 à 2013, pela paciência, companheirismo e disponibilidade na condução dessa pesquisa.

Aos MÉDICOS-RESIDENTES DO PROGRAMA DE CLÍNICA MÉDICA GERAL pela ajuda e encaminhamento de pacientes.

A EQUIPE DO AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS pelo auxílio e suporte, em todos os momentos!

Aos COLEGAS DA DISCIPLINA GASTROCLÍNICA E NUTRIÇÃO pelo acolhimento e por acreditarem que essa pesquisa seria possível!

Sumário

Resumo.....	1
Abstract	3
1. Introdução.....	5
2. Objetivos	12
3. Materiais e Métodos.....	14
4. Resultados	16
5. Discussão.....	18
6. Artigo.....	20
7. Conclusão	32
8. Referências Bibliográficas	34
9. Anexos.....	39

Resumo

Introdução. O vírus da Hepatite C é um dos principais causas de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O objetivo do tratamento com Interferon Peguilado e ribavirina é alcançar a cura. Não obstante, ainda não há metodologia padrão-ouro para a valiação da composição corporal desses pacientes. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação dos valores pré-tratamento do Ângulo de Fase, e sua variação, com a resposta virológica na semana 24 e resposta virológica sustentada no tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina. **Método.** Foi realizado um estudo prospectivo, por 6 meses, de Abril de 2010 a Junho de 2013. Bioimpedância Elétrica, tetrapolar, unifrequência foi realizada no pré-tratamento e na semana 24 de tratamento. Exames bioquímicos e biópsia hepática foram coletados dos prontuários médicos. **Resultados.** Foram avaliados 87 pacientes com idade média de 49.78 ± 10.51 , 47.12% do sexo masculino. A média do ângulo de fase foi de $6.56 \pm 0.78^\circ$. No total, 49 (56.32%) obtiveram resposta virológica na semana 24 de tratamento e 43 (49.4%) atingiram resposta virológica sustentada. Em relação aos pacientes genótipo-1 51% obtiveram resposta virológica na semana 24, 24, 46% resposta virológica sustentada e 54% foram não-respondedores. Na população estudada, 38.88% dos pacientes virgens de tratamento e do genótipo-1 alcançaram resposta virológica sustentada, 36.84% dos pacientes em retratamento obtiveram resposta virológica sustentada. Quanto aos pacientes não-genótipo-1 57.14% obtiveram resposta virológica sustentada, e, entre eles, 70% eram virgens de tratamento. No que diz respeito à resposta virológica sustentada ($p > 0.05$). Em relação a resposta virológica na semana 24, os valores do ângulo de fase não mostraram diferença estatística entre os grupos. Ângulo de Fase não esteve associado à resposta virológica na semana 24 (OR:1.423; CI95%: 0.328-6.172; p : 0.637). A variação do ângulo de fase durante as 24 semanas de tratamento esteve, no entanto, associado à resposta virológica na semana 24 de tratamento antiviral (OR:1.099; CI95%:1.027-1.176; p :0.006). **Conclusão.** Nossos achados sugerem que os valores do ângulo de fase no pré-tratamento não estiveram associados nem a resposta virológica na semana 24, nem a resposta virológica sustentada. No entanto, sua variação (delta) nas 24 semanas de tratamento esteve associado a resposta virológica na semana 24.

Abstract

Background. Hepatitis C virus is one of the major causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The objective of the treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin was to achieve the cure of the virus. So far, we have no gold-standard methodology to assess the body composition of these patients. The aim of our study was to evaluate the association of baseline Phase Angle (PhA), and its variation, with virological response treatment week 24 with Pegylated Interferon and Ribavirin and sustained virological response. **Methods.** Patients were prospectively evaluated for 6 months, from April 2010 to June 2013. A tetrapolar single-frequency bioimpedance were performed at baseline and at treatment week 24. Biochemical and liver biopsy data were collected from the patient's medical chart. **Results.** A total of 87 patients with mean age of 49.78 ± 10.51 y were studied, 47.12% were male. The phase angle mean was $6.56 \pm 0.78^\circ$. A total of 49 (56.32%) of them achieved virological response at treatment week 24 and 43 (49.4%) reached sustained virological response. Considering the genotype-1 population 51% achieved virological response at tw 24, 46% SVR and 54% were non-responders. Among the population studied, 38.88% of naïve genotype-1 patients achieved sustained virological response, 36.84% of previous NR achieved sustained virological response. Regarding non genotype-1 population 57.14% achieved SVR and among them 70% were naïve. Considering sustained virological response, baseline Phase Angle values showed no statistical difference between the groups ($p > 0.05$). Regarding virological response at treatment week 24, Phase Angle values showed no statistical difference between the groups Phase angle was not associated with virological response at treatment week 24 (OR:1.423; CI95%: 0.328-6.172; p : 0.637). The variation of phase angle during the 24 weeks of treatment was associated with virological response at 24 week (OR:1.099; CI95%:1.027-1.176; p :0.006). **Conclusion.** Our findings suggest that PhA was not associated neither with virological response at treatment week 24 to sustained virological response. However, its variation (Δ) within 24 weeks of treatment was associated with virological response at tw24.

1. Introdução

1.1 Epidemiologia do vírus da Hepatite C

O vírus da Hepatite C (HCV) é um vírus RNA da família *Flaviviridae*, com genoma em fita simples de polaridade positiva. Possui aproximadamente 9600 nucleotídeos, com única região de leitura que produz uma proteína de cerca de 3000 aminoácidos. Essa proteína é partida por proteases virais e do hospedeiro em pelo menos 10 proteínas estruturais e não estruturais. Existe grande variabilidade na sequência genômica do HCV, sendo que as amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos, e, no Brasil os mais frequentes são os genótipos 1, 2 e 3. (Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2002). Apesar da Hepatite C ser estudada há anos, foi apenas nas últimas décadas que avanços foram feitos quanto a sua epidemiologia, modos de transmissão, patogênese, diagnóstico e terapêutica, uma vez que o vírus foi descoberto no final da década de 1980 (STRAUSS, 2001).

Estima-se que mais de 170 milhões de pessoas no mundo estão infectadas com Hepatite C na sua forma crônica, que é uma das principais causas de cirrose, hemorragia digestiva e carcinoma hepatocelular (KAWAGUCHI, et al., 2009). Cerca de 3% da população mundial está contaminada pelo vírus. Estima-se que prevalência do hepatite C no Brasil seja de 1,5% para todas as idades (6 meses a 98 anos), sendo de 2,5% entre adultos (KERSCHENOBICH, et al., 2011). Essa prevalência, no entanto, pode variar ainda mais de acordo com a população estudada: 1.23% entre doadores de sangue (FONSECA, 1999), 0.7 a 2% na cidade de São Paulo 1% em amostras populacionais de outras cidades (FOCACCIA, et al., 1998), e 0.7% em servidores públicos do Estado de São Paulo (OLIVEIRA, et al., 2015).

1.2 História do tratamento da hepatite C crônica

O tratamento da hepatite C, na sua forma crônica, tem o objetivo de obter resposta virológica sustentada (carga viral indetectável na 24ª semana após o término do tratamento), melhorar a qualidade de vida e reduzir a probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal com consequente necessidade de transplante hepático (EASL, 2015).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, utilizado até o ano de 2011 (Ministério da Saúde,2011) trouxe como opções de tratamento medicamentoso para Hepatite C os seguintes fármacos: Interferon alfa-2a(frasco-ampola); Interferon alfa-2b (frasco-ampola); Interferon peguilado alfa-2a (frasco ampola); Interferon peguilado alfa-2b (frasco ampola); Ribavirina (cápsulas), podendo estes ser utilizado como terapia combinada.

O tratamento combinado com Interferon Peguilado e Ribavirina, por 24 a 48 semanas, foi o tratamento de escolha para a hepatite crônica C até 2013. Dados referentes a população norte-americana apontam que cerca de 40% dos pacientes genótipo 1 e até 80% dos pacientes genótipos 2,3,5 e 6 atingiram RVS com essa combinação medicamentosa (EASL 2015).

O esquema de tratamento difere entre os genótipos. GHANY et al(2009) publicaram o delineamento do tratamento antiviral para a Sociedade Americana para Estudos de Doenças Hepáticas (AASLD) e, de forma geral, pode ser desenhado da seguinte forma:

- Genótipo 1: Terapia combinada de Interferon peguilado e ribavirina de 48 a 72 semanas;
- Genótipos 2 e 3: Terapia combinada de Interferon e ribavirina por 24 semanas;

No entanto, a partir de 2013 deu-se início ao uso de Terapia Tripla, para portadores do genótipo 1. Associou-se ao Interferon Peguilado e à Ribavirina os inibidores de protease (IP) Boceprevir ou Telaprevir. As taxas de RVS para esses pacientes chegaram até 75%, mas um dos problemas observados foram os efeitos colaterais, especialmente para os pacientes com fibrose hepática avançada (EASL, 2015).

A partir de 2015 chegam ao Brasil novas propostas terapêuticas: Sofosbuvir, droga pangenotípica a ser usada como terapia combinada; e, mais tarde no mesmo ano, o Simeprevir, especialmente para genótipos 1 e 4 e o Daclatasvir, também pangenotípico. O advento dessas novas drogas favoreceu o surgimento de tratamentos livres de Interferon no tratamento da hepatite C crônica, como a associação do Sofosbuvir e Simeprevir, com ou sem ribavirina. Ou ainda a associação Sofosbuvir e Daclatasvir, com ou sem ribavirina, parece ser favorável ao

alcance da RVS e diminuição importante dos efeitos colaterais, especialmente nos pacientes com fibrose hepática avançada (EASL, 2015). Além destas, outras drogas foram incorporadas aos esquemas terapêuticos, em vigência na Europa e nos Estados Unidos: Ledipasvir, Paritaprevir, Ombitasvir, Ritonavir e Dasabuvir.

1.3 Terapia dupla no tratamento da hepatite C

Inquestionavelmente, o objetivo primário da terapia medicamentosa é a cura do vírus da hepatite C. Não obstante, o tratamento utilizado à época da condução desse estudo, com Interferon Peguilado e Ribavirina, causava uma série de efeitos colaterais, como febre, fadiga, perda de apetite, perda de peso, náusea, diarreia, além de efeitos adversos hematológicos e neuropsiquiátricos. Esses fatores instigaram inúmeros pesquisadores a buscar fatores preditores, ou mesmo, fortemente associados à carga viral indectável ao final do tratamento, e por fim a Resposta Viroológica Sustentada (SULKOWISKI, et al., 2009).

Dentre os efeitos colaterais citados, a perda progressiva de peso e, em alguns casos, a desnutrição, acabam sendo muito prevalentes nos pacientes em terapia dupla com Interferon Peguilado e Ribavirina. Pesquisadores associam essa perda ponderal não só à baixa ingestão alimentar, como também a má nutrição e, possivelmente, ao estado hipermetabólico induzido pelo vírus da hepatite C. Essas alterações, no entanto, acontecem de forma tão aguda que muitas vezes o esquema de tratamento precisa ser revisto, ou mesmo suspenso (ALAM, et al, 2013).

1.4 Bioimpedância Elétrica nas diversas situações clínicas

Apesar das alterações citadas, não só com os portadores de hepatite C crônica, mas com pacientes portadores de hepatopatias crônicas, ainda não foi estabelecida metodologia padrão-ouro de avaliação de composição corporal desses indivíduos. Já há algum tempo tem sido avaliado o uso da Bioimpedância Elétrica (BIA) como forma de avaliação da composição corporal em diferentes situações clínicas (BARBOSA-SILVA, et al., 2005).

Atualmente, encontra-se disponível para comercialização três tipos de BIA: uni-frequencia, multi-frequencia e espectroscopia (MULASI, et al.,2015). Independentemente do aparelho, a BIA funciona a partir da administração de corrente elétrica fraca, alternada entre 1 ou mais radiofrequencias conduzidas por fios à eletrodos posicionados na superfície corporal, para então, caracterizar a condutividade e não-condutividade dos tecidos e fluidos corporais. A variação da corrente aplicada depende da composição corporal de cada indivíduo. A corrente é bem conduzida por tecidos ricos em água e eletrólitos como sangue e músculo, no entanto é mal conduzida por tecidos ricos em gordura e massa óssea (KYLE, et al., 2004, MATTHIE, 2008, LUKASKI,2013). Um dos aparelhos mais utilizados é a BIA uni-frequencia tetrapolar. Com esse aparelho, o indivíduo é colocado em posição supina e recebe 2 eletrodos no pulso e 2 eletrodos no tornozelo. Basicamente, é utilizada corrente de 50kHz para estimar a composição dos compartimentos corporais. Este aparelho pressupõe que o corpo humano é um cilindro único e simétrico, com composição homogênea e área uniforme, o que, por sua vez é fisiologicamente impreciso, já que o corpo humano compreende 5 compartimentos: 2 braços, tronco e 2 pernas (JAFFRIN; MOREL, 2013).

Entre os parâmetros obtidos pela BIA estão a Resistência (R), definida como a oposição oferecida pelo corpo ao fluxo de uma corrente elétrica alternada, e a Reactância (X_c) relacionada às propriedades de capacitância das membranas celulares, sendo que variações podem ocorrer dependendo de sua integridade, função e composição (KAHRAMAN, et al, 2010). Outro parâmetro, derivado da BIA, e que tem ganhando espaço na prática clínica é o Ângulo de Fase (ϕ). Definido como o arco-tangente entre Resistência e Reactância, ele é relacionado a capacitância de membrana, integridade, permeabilidade e hidratação (KYLE, et al., 2013, BARBOSA-SILVA, et al., 2005).

Altos valores de ϕ indicam maior reactância de acordo com uma dada resistência, o que pode ser sugestivo de maior integridade celular. Não obstante, baixos valores de ϕ podem estar relacionados a perda celular e perda de integridade de membrana (LEVITT, et al., 2010). Inicialmente, o Ângulo de Fase foi utilizado como ferramenta para o diagnóstico de desordens metabólicas e investigações focadas nas associações entre ϕ e variáveis fisiológicas como Taxa Metabólica Basal.

Este dado foi considerado como marcador prognóstico em diversas situações clínicas como: infecção por HIV, cirrose hepática, hepatite C, hemodiálise, insuficiência cardíaca, condições geriátricas e câncer (SELBERG; SELBERG, 2002; SCHWENK, et al., 2000; KAHRAMAN, et al., 2010; ANTAKI, et al., 2008; GARCIA-LOPES, et al., 2008; COLÍN-RAMÍREZ, et al., 2008; WIRTH, et al., 2010; GUPTA, et al., 2004).

1.4.1 Bioimpedância Elétrica na avaliação do portador de Hepatite C crônica

Selberg e Selberg (2002) conduziram uma pesquisa para avaliar se o Δ , derivado da BIA, estaria correlacionado com parâmetros prognósticos e nutricionais tanto em indivíduos saudáveis quanto em portadores de cirrose hepática (CH) de diversas etiologias. Foram avaliados 55 pacientes com CH e foi observada associação com baixos valores de Δ e menor tempo de sobrevida entre esses indivíduos.

Kahraman et al (2010) avaliaram o uso do Δ em 37 pacientes portadores do vírus da hepatite C crônica. O principal objetivo do estudo foi monitorar mudanças de parâmetros de composição corporal em pacientes em terapia antiviral dupla por 24 ou 48 semanas. De acordo com seus achados, a diminuição dos valores do Δ estiveram associados à presença de sintomas *flu-like* em portadores do genótipo 3.

Em outro estudo conduzido em portadores de hepatite C crônica, Antaki et al (2008) tiveram como objetivo verificar se parâmetros da BIA poderiam diferenciar pacientes com fibrose menos e mais avançada. No total, foram avaliados 20 indivíduos (10 com Fibrose Mínima e 10 com Fibrose Avançada), e de acordo com os resultados obtidos, não houve diferença nos valores do Δ entre os grupos, bem como a BIA não foi eficiente em diferenciar os indivíduos com fibrose mais e menos avançada.

Estudo similar foi conduzido pelo nosso grupo de estudo (DORNA, et al, 2013). Foi realizado um estudo transversal com 135 pacientes com objetivo de avaliar se o Δ estaria associado com fibrose avançada. Segundo nossos resultados, houve associação e os melhores pontos de corte do Δ foram 6.43° para população

geral ($p < 0.001$), 5.94° para o sexo feminino ($p < 0.013$) e 6.72° para o sexo masculino ($p < 0.001$).

1.5 Justificativa

Uma das limitações da utilização do \angle na prática clínica é a falta de consenso a cerca dos pontos de corte dessa ferramenta em diferentes situações clínicas. Não foram encontrados estudos avaliando a associação entre a variação do ângulo de fase e a resposta virológica durante o tratamento da hepatite C crônica. Assim sendo, pouco se sabe sobre comportamento do \angle durante o tratamento da hepatite C como preditor de resposta virológica nesses pacientes.

Sabe-se que processos inflamatórios de diversas etiologias podem alterar parâmetros da Bioimpedância. Processos inflamatórios crônicos (como infecção por HIV, cirrose hepática, hepatite C, hemodiálise, insuficiência cardíaca, câncer entre outras) estão associados com baixos valores de \angle . Esta mesma ferramenta esteve associada com fibrose avançada nesta população. (SELBERG;SELBERG, 2002; SCHWENK, et al., 2000; KAHRAMAN, et al., 2010; ANTAKI, et al., 2008; GARCIA-LOPES, et al., 2008; COLÍN-RAMÍREZ, et al., 2008; WIRTH, et al., 2010; GUPTA, et al., 2004; GUNSAR, et al., 2006; KAMATH, et al., 2001; DORNA, et al., 2014) Frente a isto, a hipótese desse estudo é que a variação do ângulo de fase do período pré-tratamento (*baseline*) à semana 24 de tratamento com terapia dupla poderia estar associada com a resposta virológica na semana 24 de tratamento e com a resposta virológica sustentada (RVS), seis meses após o término do tratamento antiviral.

2. Objetivos

Objetivo Geral:

- Investigar a associação do Ângulo de Fase no pré-tratamento com a resposta virológica na semana 24 de tratamento e com a resposta virológica sustentada (RVS) no tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina.
- Investigar se a variação (delta) do Ângulo de Fase da semana 24 de tratamento ao período pré-tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina estaria associado com resposta virológica na 24ª semana de tratamento dos pacientes portadores de Hepatite C nos Ambulatórios de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP - Botucatu.

3. Materiais e Métodos

A descrição da metodologia do estudo está descrita no artigo *“Phase Angle variation within 24 weeks of treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin is associated with virological response in patients with chronic hepatitis C virus”*.

4. Resultados

Os resultados do estudo estão descritos no artigo *“Phase Angle variation within 24 weeks of treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin is associated with virological response in patients with chronic hepatitis C virus”*.

5. Discussão

A discussão do estudo está descrita no artigo *“Phase Angle variation within 24 weeks of treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin is associated with virological response in patients with chronic hepatitis C virus”*.

6. Artigo

Phase Angle variation within 24 weeks of treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin is associated with virological response in patients with chronic hepatitis C virus

Abstract

Background. Hepatitis C virus is one of the major causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The objective of the treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin was to achieve the cure of the virus. So far, we have no gold-standard methodology to assess the body composition of these patients. The aim of our study was to evaluate the association of baseline Phase Angle (PhA), and its variation, with virological response treatment week 24 with Pegylated Interferon and Ribavirin and sustained virological response.

Methods. Patients were prospectively evaluated for 6 months, from April 2010 to June 2013. A tetrapolar single-frequency bioimpedance were performed at baseline and at treatment week 24. Biochemical and liver biopsy data were collected from the patient's medical chart.

Results. A total of 87 patients with mean age of 49.78 ± 10.51 y were studied, 47.12% were male. The phase angle mean was $6.56 \pm 0.78^\circ$. A total of 49 (56.32%) of them achieved virological response at treatment week 24 and 43 (49.4%) reached sustained virological response (SVR). Considering the genotype-1 population 51% achieved virological response at tw 24, 46% SVR and 54% were non-responders (NR). Among the population studied, 38.88% of naïve genotype-1 patients achieved SVR, 36.84% of previous NR achieved SVR. Regarding non genotype-1 population 57.14% achieved SVR and among them 70% were naïve. Considering SVR, baseline Phase Angle values showed no statistical difference between the groups ($p > 0.05$). Regarding virological response at treatment week 24, Phase Angle values showed no statistical difference between the groups Phase angle was not associated with virological response at treatment week 24 (OR:1.423; CI95%: 0.328-6.172; p : 0.637). The variation of phase angle during the 24 weeks of treatment was associated with virological response at 24 week (OR:1.099; CI95%:1.027-1.176; p :0.006).

Conclusion. Our findings suggest that PhA was not associated neither with virological response at treatment week 24 to sustained virological response. However, its variation (delta) within 24 weeks of treatment was associated with virological response at tw24.

Introduction

It is estimated that over 170 million people worldwide have hepatitis C in its chronic form [1]. And although it has been discovered more than 20 years ago it is still a major public health problem [2]. Data from the literature suggests that between 10 to 40% of patients

chronically infected with hepatitis C virus (HCV) develop cirrhosis, and among these patients up to 4% of patients per year develop hepatocellular carcinoma (HCC) [3,4].

The main objective of the treatment for HCV is to reach the cure. This, is defined as undetectable viral RNA after 12 or 24 weeks of treatment, and named sustained virological response (SVR) [5]. Nowadays there are new interferon-free medicine for the treatment of this disease, but up to 2011 the standard treatment was with Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 to 48 weeks. The major side effects were: flu-like and gastrointestinal symptoms, hematologic, neuropsychiatric as described [6]. Because of that, weight loss and tissue wasting are highly prevalent among these subjects, mainly in the presence of cirrhosis [7].

Although the importance of nutritional assessment in this population is well known, there is not yet a gold-standard tool for assessing body composition in these subjects [8]. For more than 20 years bioelectrical impedance analysis (BIA) has been used for body composition assessment in several clinical situations. BIA measures the resistance to the movement of an electrical current through the body, allowing the determination of the fat-free mass and total body water. A measurement of the relationship between capacitance and resistance is the phase angle (PhA), which association with clinical outcomes has already been shown in different pathological situations [9-15].

Antaki et al. determined that BIA could not distinguish between mild and advanced fibrosis in patients chronically infected with HCV (16). Studies suggest that PhA could be used as a prognostic tool in patients with HCV [15]. Despite these findings, the association of PhA with disease severity in HCV patients requires further elucidation. Thus, the objective of this study was to evaluate the association of baseline PhA, and its variation, with virological response treatment week 24 with Pegylated Interferon and Ribavirin and sustained virological response in this population.

Materials and Methods

Study design

This study was approved by the Ethics Committee of Botucatu Medical School (4000/2012). Written informed consent was obtained from all patients. Eighty seven consecutive patients chronically infected with HCV, who were attended the hepatitis C outpatient's care setting of our hospital, from April 2010 to June 2013, were prospectively evaluated. Inclusion criteria were treatment naïve patients or no treatment with pegylated interferon and ribavirin of both sexes, over 18 years old, for at least one year and the presence of liver biopsy. Exclusion criteria were ascites, hepatitis B virus infection, HIV infection, chronic kidney disease (CKD), heart failure (HF) and pregnancy.

Biochemical, anthropometric and bioelectrical impedance analysis were performed at the first hospital visit and at the treatment week 24 (tw24). The variation (delta) of the variables from 24w to the baseline levels were calculate as: $\% \Delta = 24w \text{ levels} * 100 / \text{baseline}$. Increasement in variation was considered when delta values were higher than 100%. Biochemical tests and liver biopsy data were collected up to three months before the patients inclusion in the study and up to 1 month before treatment week 24.

Virological response at treatment week 24 was defined as non-detectable RNA at tw24, and sustained virological reponse (SVR) was defined as non-detectable RNA after six months after the end of the treatment.

Liver Biopsy

A percutaneous liver biopsy was performed before the beginning of the treatment. The Metavir scoring system was used to stage the amount of fibrosis as discussed [17,18].

Biochemical analysis

The biochemical variables aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), lipid profile (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL-cholesterol) and fasting glucose were measured. LDL-cholesterol was calculated using the Friedwald formula. Fasting insulin levels were measured using a chemiluminescence immunoassay. The Homeostasis Model of Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index was calculated as shown [19].

Bioelectrical Impedance Analysis

BIA was measured using a tetrapolar and single-frequency equipment (Biodynamic-450, 800 μ A; 50kHz) and applied to the skin using adhesive electrodes with the subject lying in the supine position. PhA derived from BIA was determined as previously described, and its values were calculated as the following: $\text{PhA} = (\text{arc tangent reactance} / \text{resistance} * (180^\circ / \pi))$. All measurements were performed in the morning at baseline and at tw24 [20].

Assessment of Body Composition

Body height and weight were measured, from which the Body Mass Index (BMI) was calculated [21]. Mid-arm circumference (MAC) was registered using a measuring tape, as previously reported [22]. Triceps skinfold (TSF) was measured according to the standardization of Harrison et al. [23]. Mid-arm muscle circumference (MAMC) and arm muscle area (AMA) were obtained as shown [23]. All measurements were assessed by the same researcher, in the morning also at baseline and at tw24.

Statistical Analysis

Data were expressed as the mean \pm standard deviation (SD) or the median (including the lower and upper quartiles). Comparisons between two groups for continuous variables were performed using Student's t Test or Mann-Whitney Test.

Fisher's test or the X^2 test was used for all categorical data. Spearman correlation was used to evaluate the association of continuous variables. Logistic regression models were used to predict virological response and inflammation at treatment week 24. Phase Angle was tested as a continuous independent variable.

Parameters that exhibited significant difference in the univariate analysis were included as independent factors in the logistic regression models. The only exceptions were variables with high collinearity among them (HOMA-IR, MAC, MAMC, AMA). Data analysis was performed using SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA). P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 87 patients with mean age of 49.78 ± 10.51 y were studied. Among these patients 47.12% were male. Regarding the genotype, 64.36% were genotype-1 and 58.62% presented advanced fibrosis (3-4). The PhA and BMI means were $6.56 \pm 0.78^\circ$ and 26.67 ± 4.41 kg/m², respectively. A total of 49 (56.32%) of them achieved virological response at tw24 and 43 (49.4%) reached sustained virological response (SVR). Considering the genotype-1 population 51% achieved virological response at tw 24, 46% SVR and 54% were non-responders (NR). Among the population studied, 38.88% of naïve genotype-1 patients achieved SVR, 36.84% of previous NR achieved SVR. Regarding non genotype-1 population 57.14% achieved SVR and among them 70% were naïve. Considering SVR, baseline Phase Angle values showed no statistical difference between the groups ($p > 0.05$), although HOMA-IR, AST and GGT were statistically lower in the SVR group ($p < 0.05$).

Regarding virological response at treatment week 24, Phase Angle values showed no statistical difference between the groups. On the other hand, HOMA-IR values were significantly lower in the indetectable RNA group. Triglycerides and GGT were also lower in this group (Table 1). According to the logistic regression analysis PhA, adjusted by GGT, was not associated with virological response at treatment week 24 (OR:1.423; CI95%: 0.328-6.172; p: 0.637) (Table 2). We excluded from the analysis variables with high collinearity among them (Triglycerides and HOMA-IR).

Regarding the variation of the variables from 24w to the baseline levels, the subjects who achieved virological response had decreased values of AST, BMI, MAMC and AMA, but increased values of TGL at tw24 (Table 3). A higher variation of PhA was found in the non-responders group, although it was not statistically significant. In order to perform the logistic regression of these variations we excluded the variables with high collinearity among them (MAMC and AMA). According to this analysis the for the increasement of 1% in the PhA variation there is 1.099 times the chance of detectable RNA at tw24 (OR:1.099; CI95%:1.027-1.176; p:0.006) (Table 4).

Discussion

The main goal of our study was to evaluate if the variation of PhA was associated with virological response at treatment week 24 and sustained virological response in patients chronically infected with hepatitis C virus. According to our findings, baseline values of PhA were not associated with neither virological response at tw24 nor SVR. On the contrary, the variation of PhA (delta) was associated with virological response at tw24.

Phase angle has been used as a prognostic tool in several clinical situations, including patients with hepatitis C virus [9-15]. Therefore it led us to believe that PhA could be used as a predictor of virological response once it is a quick and non-invasive method of assessment [12]. According to our findings PhA was not associated with virological response at tw24. We tend to believe that this result is because we had not undernourished patients, according to BMI. Another point to be considered is the considerably lower levels of AST and ALT in both groups. These results suggest that PhA might not be a sensible tool to assess changes in either body composition and biochemical data in a 6-month-period of time. On the other hand, as expected HOMA-IR and GGT was significantly lower in the indetectable RNA group [19,24]. Triglycerides levels were also significantly lower in the responder group, although lower than the reference levels (150mg/dL) in both groups. The literature suggests a close relation between metabolic syndrome and detectable RNA at tw 24 in this population. In spite of that we believe this finding is more related to the nutritional status of these patients than to a metabolic disorder [25,26].

However, the variation (delta) of PhA was associated with virological response at tw 24 (Table4). The univariate analysis showed no difference in the PhA variation between groups, but the non-responder group presented more variation of the PhA when compared to the responders group (Table3). As expected a higher variation of ALT, an decrease of this inflammatory marker was found in the responder group. Triglycerides levels increased 17.80% in the responder groups but, on the contrary the non-responder group had an 8.68% (p=0.020). Both groups showed decreased BMI, MAMC and AMA, which lead us to believe that these variations are related to changes in body composition than to a metabolic alteration.

According to the Logistic Regression (Table 4) the reduction of delta (variation) of PhA had a higher chance to do not achieve virological response at tw24. This alteration means that lower PhA at tw24 than at baseline may be a prognostic factor of non-response. It matches the literature findings assuming that lower PhA levels are associated with loss of cell membrane integrity, which can occur in a chronic inflammatory state as the one found in the hepatitis c infection [9,11,13,15,16]

We should consider the limitations of this study. We did not include patients with decompensated liver cirrhosis and it is a quite small sample size. In addition, we used a single-frequency bioelectrical impedance, which may not be a very sensitive tool to assess body composition changes in 6-month period of time. Another studies could be conducted in order to assess the variation of Phase Angle could be used as a marker of response in patients being treated with directly acting antivirals (DAAs) drugs.

Conclusion

Our findings suggest that PhA was not associated neither with virological response at treatment week 24 to sustained virological response. However, its variation (delta) within 24 weeks of treatment was associated with virological response at tw 24.

Acknowledgements

This work was supported by CAPES (“Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior”).

Conflict of Interest

None.

References

1. Kawaguchi Y, Sata M. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Inter.* 2009;871-7.
2. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1907-17.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: and update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74.
4. Yang TD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:448-58.
5. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107-15.
6. Alam I, Ali I, Ali S, et al. Impact of combination interferon therapy on the body weight, body fat and lean body mass of chronic HCV infected patients. *J Antivir Antiretrovir.* 2013;6(1):1-5.
7. Alam I, Ullah N, Alam I, et al. The effects and underlying mechanism of interferon therapy on body weight and body composition. *Pak J Pharm Sci.* 2013, 26(6):1251-57.
8. Campillo B. 2010. Assessment of nutritional status and diagnosis of malnutrition in patients with liver disease. In: *Nutrition, Diet Therapy and The Liver*, First Edition, ed. Preedy, VR; Lakshman R, Srirajaskanthan R, Watson RR. 33-46. CRC Press: Taylor & Francis Group. USA.
9. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 86:509-516.
10. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis- clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31:854-861.
11. Santarpia L, Marra M, Montagnese C, et al. Prognostic significance of bioelectrical phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition.* 2009;25:930-1.

12. Barbosa-Silva MC, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8:311-17.
13. Kyle UG, Genton L, Pichard, C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr*. 2013;32:194-299.
14. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. Espen Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr*.2006;25:285-94.
15. Kahraman A, Hilsenbeck J, Nyga M, et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice:implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virology Journal*.2010;7:191.
16. Antaki F, French MM, Moonk DK, et al. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci*.2008;53(7):1957-60.
17. Silva GF, Coelho KIR, Nishimura NF, et al. Progression of liver fibrosis in blood donors infected with hepatitis c virus. *Roman J Gastroenterol*. 2004;13(4):291-7.
18. Bedossa P, Poynard T. An algorithm of the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*.1996; 24(2): 289-93.
19. Romero-Gómez M, Vilorio MDM, Andrade R, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol*. 2005;128:636-41.
20. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, et al. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr*. 2012;31(6):875-81.
21. World Health Organization. Obesity:preventing and managing the global epidemic.Geneva:World Health Organization;1997.
22. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardizing reference manual*. Champaign, Il: Human Kinetics Books;1991.p.39-54.
23. Harrison GG, Buskirk EK, Carter JEL, et al. Skinfold thicknesses and measurements technique.In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardizing reference manual*. Champaign, Il: Human Kinetics Books;1991.p.55-80.

24. Silva GF, Polônio RJ, Pardini MIC, et al. Using Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with Hepatitis C virus genotype-1 : are non responders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis.* 2007;11:554-60.
25. Fernández-Rodríguez CM, López-Serrano P, Alonso S, et al. Long term reversal of hypocholesterolemia in patients with chronic hepatitis c is related to susatined viral response and viral genotype. *Alimt Pharmacol Ther.* 2006; 24:507-12.
26. Romero-Gómez, M. Insulin Resistan;ce and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7075-80.

Table 1. Demographical, clinical and biochemical analysis of the 87 patients chronically infected with hepatitis C virus according to virological response at treatment week 24.

Variables	Indetectable RNA (n=49)	Detectable RNA (n=38)	p- value
Age, (years)	50 (44.8-57.2)	50.50 (45-55)	1.00
Male, n(%)	25(51%)	55 (51%)	0.860
PhA (°)	6.55±0.8	6.58±0.8	0.908
HOMA-IR	2.47(1.5-4.7)	4.05(2.3-6.3)	0.042
AST(NxULN)	1.05(0.7-1.8)	1.47(0.8-2.1)	0.153
ALT (NxULN)	1.58(1.01-2.4)	1.5(1.0-2.3)	0.935
GGT (NxULN)	1.09(0.6-2.3)	2.18(1.3-3.8)	0.002
TC (mg/dL)	164.53±31.7	162.19±36.4	0.701
LDL-c (mg/dL)	89.53±25.8	88.18±37.1	0.859
HDL-c (mg/dL)	52.25±15.5	45.79±17.0	0.093
TGL (mg/dL)	85(71.2-119.2)	118(102.5-157)	<0.001
Platelets	187.30±78.6	156.38±82.3	0.092
BMI (kg/m ²)	26.72±4.5	26.61±4.4	0.912
MAC (cm)	36.65±3.8	33.39±3.4	0.751
MAMC (cm)	26.73±14.8	46.46±13.4	0.257
AMA (mm ²)	50.1±14.8	46.46±13.4	0.257
TSF (mm)	22.13±10.3	22.6±9.8	0.830

(°): degrees; ALT:Alanine aminotransferase; AMA: Arm Muscle Area; AST: Aspartate aminotransferase; BMI: Body Mass Index; GGT: gamma-glutamyltransferase; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment of Insulin Resistance; MAC: Middle-Arm Circumference; MAMC: Middle-Arm Muscle Area; NxULN= number of times above upper limit of normal;PhA: Phase Angle; TC = Total Cholesterol; TGL = Triglycerides; TSF: Triceps Skinfold Thickness. Data are expressed as mean ±SD, median (lower to upper percentile) or percentage.

Table 2. Logistic regression models for virological response at treatment week 24.

Variable	OR	CI 95%	p-value
Phase Angle	1.032	0.573-1.858	0.916
Phase Angle [#]	1.423	0.328-6.172	0.637
Phase Angle *	1.003	0.996-1.011	0.366

Phase Angle adjusted by gender, age, [#]Phase Angle by GGT, *Phase Angle adjusted by TGL. OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

Table 3. Variation of clinical and biochemical variables from treatment week 24 to the baseline levels of the 87 patients chronically infected with hepatitis C virus according to virological response at treatment week 24.

Variation of Variables	Indetectable RNA (n=48)	Detectable RNA (n=37)	p- value
PhA (%)	91.77±7.4	88.45±10.88	0.099
HOMA-IR	83.60±48.80	74.62±42.30	0.389
AST(%)	39(23.74-66.97)	55.84(36.53-89.02)	0.062
ALT (%)	51.02(1.61-3.63)	67.61(39.67-113.56)	0.040
GGT (%)	2.22(28.38-79.66)	66.66(41.24-102.40)	0.735
TC (%)	90.40(78.44-100.70)	88.28(68.05-102.55)	0.431
LDL-c (%)	90.58(70-108.50)	90.38(57.10-111.56)	0.775
HDL-c (%)	81.25(65.68)	86.25(60.71-101.72)	0.625
TGL (%)	117.80(93.40-153.16)	91.32(61.37-127)	0.020
Platelets (%)	80.90(62.03-108.17)	83.33 (73-110.82)	0.163
BMI (%)	90.25(86.66-95.47)	95.88(89.70-98.50)	0.041
MAC (%)	92.64(89.77-95.90)	96.88(90.80-100)	0.064
MAMC (%)	95.05(90.70-101.14)	98.76(95.08-103.95)	0.027
AMA (%)	88.50(77.56-104.03)	98.02(89.95-115.70)	0.005
TSF (%)	82.40±22.34	85.66±26.13	0.540

(°): degrees; ALT:Alanine aminotransferase; AMA: Arm Muscle Area; AST: Aspartate aminotransferase;BMI: Body Mass Index; GGT: gamma-glutamyltransferase; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment of Insulin Resistance; MAC: Middle-Arm Circumference; MAMC: Middle-Arm Muscle Area; NxULN= number of times above upper limit of normal; PhA: Phase Angle; TC = Total Cholesterol; TGL = Triglycerides; TSF: Triceps Skinfold Thickness. Data are expressed as mean ±SD, median (lower to upper percentile) or percentage.

Table 4. Logistic regression models of the variation of clinical and biochemical variables from treatment week 24 to the baseline levels for virological response at treatment week 24.

Variable	OR	CI 95%	p-value
ΔPhase Angle	1.046	0.994-1.101	0.086
ΔPhase Angle [#]	1.099	1.027-1.176	0.006

Phase Angle adjusted by gender, age, [#]Phase Angle by ALT, TGL, BMI; OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval.

7. Conclusão

De acordo com os nossos achados os valores do Ângulo de Fase, no pré-tratamento, não estiveram associados a resposta virológica na semana 24 e nem a resposta virológica sustentada. No entanto, sua variação (delta) ao longo do tratamento esteve relacionada com a resposta virológica na semana 24 (OR:1.099; CI95%:1.027-1.176; p:0.006)

8. Referências Bibliográficas

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. 2002. (consultado em 20 de agosto de 2009), disponível em www.sbhepatologia.org.br.
2. STRAUSS, E. Hepatite C. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2001; 34: 69-82.
3. KAWAGUCHI Y, MIZUTA T, OZA N, et al. Eradication of hepatitic C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. Liver International, 2009; 871-877.
4. KERSHENOBICH D, RAZACI HA, SÁNCHEZ-AVILA JF, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver International, 2011; 31:18-29.
5. FONSECA J. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED. 1999;18(1):S3-S8.
6. FOCACCIA R, CONCEIÇÃO OJ, SETTE H Jr, et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in General Population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. Braz J Infect Dis. 1998;2(6):269-84.
7. OLIVEIRA C, BARBOSA WF, SILVEIRA LV, et al. Prevalence of the Hepatitis C vírus among univeristy employees in Sao Paulo, Southeastern Brazil: predictive factors and geoprocessing spatial analysis. Arq Gastroenterol,2015;52(1):9-13.
8. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Journal of Hepatology,2015;63:199-236.
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Protocolo Clínico e Diretrizes e Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília. Secretaria de Vigilância em Saúde, SDT, Aids e Hepatites Virais,2011;p1-103.

10. GHANY, MG, STRADER DB, THOMAS DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009; 49(4): 1335-1373
11. SULKOWSKI M, SHIFFMAN ML, AFDHAL NH, et al. 10 Declines in Hemoglobin is associated with sustained virological response (SVR) among HCV genotype 1-infected persons treated with Peginterferon (Peg)/Ribavirin (RBV): Analysis from the Ideal Study. *Gastroenterology*, 2009; 136:A-790-1.
12. ALAM I, ULLAH N, ALI I, et al. The effects and underlying mechanism of interferon therapy on body weight and body composition. *Pak J Pharm Sci*, 2013; 1251-7.
13. BARBOSA-SILVA MCG, BARROS AJD, WANG J, et al. Bioelectrical impedance analysis: population values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutrition*, 2005, 82: 49-52.
14. MULASI U, KUCHINA AJ, COLE AJ, et al. Bioimpedance at bedside: Current Applications, limitations and opportunities. *Nutrition in Clinical Practice*, 2015; 30(2):180-93.
15. KYLE UG, BOSAEUS I, DE LORENZO AD, et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004;23(5):1226-43.
16. MATTHIE JR. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices*, 2008;5(2):239-61.
17. LUKASKI HC. Evolution of bioimpedance: a circuituous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *Eur J Clin Nutr*, 2013;67(suppl 1):S2-S9.
18. JAFFRIN MY, MOREL H. Body fluid volumes measurements by impedance: a review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys*, 2013;30(10)1257-69.
19. KAHRAMAN A, HILSENBECK J, NYGA M, et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virology Journal*, 2010; 7: 191-199.

20. KYLE UG, GENTON L, PICHARD C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr*, 2013;32(2):294-99.
21. BARBOSA-SILVA MCD, BARROS AJD, WANG J, et al. Bioelectrical impedance analysis: population values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutrition* 2005, 82: 49-52.
22. SCHWENK A, BEINSENHERZ A, RÖMER K, 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*, 2000;72:496-501.
23. LEVITT DG, BECKMAN LM, MAGER JR, et al. Comparison of DXA and water measurements of body fat following gastric bypass surgery and a physiological model of body water , fat and muscle composition. *J Appl Physiol*, 2010;109(3):786-95.
24. SELBERG O.; SELBERG D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in health human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002. 86:509-516.
25. ANTAKI F, FRENCH MM, MOONKA DK, et al. Bioelectrical Impedance Analysis for the Evaluation of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 2008;53:1957-1960.
26. GARCIA-LOPES MG, AGLIUSSI RG, AVESANI CM, et al. Nutritional status and body composition after 6 months of patients switching from continuous ambulatorial peritoneal dialysis to automated peritoneal dialysis. *Braz J Med Biol Res*, 2008;41(12):1116-1122.
27. COLÍN-RAMÍREZ E, CASTILLO-MARTÍNEZ L, OREA-TAJEDA A, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition*. 2012;28: 901-905. 69.

28. WIRTH R, VOLKERT D, RÖSLER A, et al. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51:290-294. 70.
29. GUPTA D, LAMMERSFELD CA, BURROWS JL, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004. 80:1634-1638.
30. GUNSAR F, RAIMONDO ML, JONES S, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24:563-572.
31. KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001; 33:464-470.
32. DORNA MS, COSTA NA, FRANZONI LC, et al. Phase Angle is associated with advanced fibrosis in HCV patients. In: 35th ESPEN Congress, 2013, Leipzig. Abstracts of the 35th ESPEN Congress. Amsterdam: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 2013.v.32.p.S3-S3.

9. Anexos

Anexo 1



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



54

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de novembro de 2012

Of. 528/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Giovanni Faria Silva
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Giovanni,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4400-2012) Investigação do ângulo de fase como preditor da resposta virológica em pacientes portadores de hepatite C, a ser conduzido por Mariana de Souza Dorna, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pelo Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/11/2012.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2

Protocolo Coleta de Dados Hepatite C Data: ___/___/___

1) Dados Pessoais

Nome: _____ RG/HC: _____

DN: ___/___/___ Estado Civil: _____ Profissão: _____

Escolaridade: _____ Cidade: _____ Tel: () _____

Início do Tratamento: _____ Fibrose: _____ Genótipo Viral: _____

2) Diagnóstico Principal:

3) Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos e de Avaliação da Composição Corporal

Parâmetros	Pré-tratamento	24ª Semana	Observações
AST			
ALT			
GGT			
Albumina			
Bilirrubina Total			
Creatinina			
RNI			
Glicemia Jejum			
Insulina Jejum			
Colesterol Total			
LDL-c			
HDL-c			
Triglicerídeos			
Child			
Meld			
Homa-IR			
Peso			
Altura			
Á			
CB			
CMB			
AMB-c			
DC			