



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

VITOR HUGO FERNANDO DE OLIVEIRA

**SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Londrina
2019

VITOR HUGO FERNANDO DE OLIVEIRA

**SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

O48s Oliveira, Vitor Hugo Fernando de.
Sarcopenia em pessoas vivendo com o vírus da Imunodeficiência Humana / Vitor Hugo Fernando de Oliveira. – Londrina, 2019.
154 f.

Orientador: Rafael Deminice.

Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2019.

Inclui bibliografia.

1. Composição corporal – Tese. 2. Função muscular – Tese. 3. Fragilidade – Tese. 4. Envelhecimento precoce – Tese. I. Deminice, Rafael. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

VITOR HUGO FERNANDO DE OLIVEIRA

**SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Débora Alves Guariglia
Universidade Estadual do Norte do Paraná –
UENP

Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior
Universidade Estadual de Maringá – UEM

Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso Júnior
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Denilson Castro Teixeira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 06 de dezembro de 2019.

Dedico este trabalho à minha família, pelo carinho incondicional, pelas alegrias e tristezas, e principalmente pelos momentos de auxílio e conforto quando necessários.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, por me apoiar em minhas decisões, oferecer suporte e entender os momentos de ausência.

Agradeço ao meu principal orientador durante todos os anos de pós-graduação, o Prof. Dr. Rafael Deminice, por aceitar a empreitada de pesquisar sobre este tópico e esta população, e também por proporcionar boas condições de trabalho, pela sua orientação e ensinamentos, e pelos momentos de conversa e amizade.

Agradeço à Profa. Dra. Allison Webel, que além de me acolher durante meu estágio de doutorado nos Estados Unidos, se tornou uma grande incentivadora e colaboradora do meu trabalho, e contribuiu para que este momento se realizasse.

Agradeço a todos os funcionários e colaboradores do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina e do Centro de Referência Dr. Bruno Piancastelli Filho por abrirem as portas para que pudéssemos realizar nossas coletas e por todo o apoio dado durante a condução das pesquisas. Dentre estes, um agradecimento especial à Dra. Susana Wiechmann e à Dra. Argéria Narciso.

Agradeço a todos os participantes dos estudos realizados durante estes anos de pós-graduação, que venceram o preconceito e se dispuseram a participar, sempre com muita força de vontade e disposição. Vocês são a causa principal da realização dos nossos trabalhos.

Agradeço aos membros do Laboratório de Bioquímica do Exercício da Universidade Estadual de Londrina (Labex), que muito contribuíram na minha formação. Dentre estes, um agradecimento especial aos que estiveram diretamente envolvidos nas coletas dos meus projetos de pesquisa, sem os quais a realização dos projetos não seria possível.

Agradeço a todos os profissionais da Secretaria Municipal de Educação de Londrina, tanto aos que contribuíram diretamente para que eu concluísse o doutorado (Secretária de Educação Maria Tereza, e diretoras Viviane, Margareth, Solange e Vânia) através de concessões e liberações, quanto aos colegas de trabalho pelos momentos de motivação e pelas palavras de incentivo.

Agradeço a todos os professores que foram membros de bancas de seleção, qualificação e defesa, tanto de mestrado e doutorado, pela cuidadosa avaliação dos meus trabalhos e trajetória, e pela valiosa contribuição no

aprimoramento dos trabalhos realizados.

Agradeço a todos professores envolvidos em minha formação acadêmica, desde a pré-escola até agora na conclusão do doutorado. Os professores do ensino básico, em especial, que estiveram sempre acompanhando a minha trajetória e enviando mensagens de incentivo durante toda a minha formação.

Agradeço aos amigos, por tornarem a vida mais leve e alegre. Em especial aos amigos de Nova Fátima (minha cidade natal), a todos os amigos conquistados durante os anos de vôlei e aos amigos da época da graduação, que estão há mais tempo em minha vida.

Agradeço às agências de fomento que financiaram os meus projetos de pesquisa e que também possibilitaram o meu estágio de doutorado no exterior.

À todos o meu MUITO OBRIGADO!

Muito pior que essa doença para a qual ainda não existe cura é o vírus do desamor, do preconceito, do fechamento, do julgamento, da fofoca e da perda de sentido da vida! Estes não são detectados em exames laboratoriais. São detectados em todos os corações feridos e machucados que teimam em não aprender a amar. É possível ser feliz! Mesmo com HIV!

Pe. Léo

OLIVEIRA, Vitor Hugo Fernando de. **Sarcopenia em pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana**. 2019. 154 f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

A sarcopenia é um distúrbio progressivo e generalizado do músculo esquelético que está associado a maior probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade. Embora tenha ocorrido um avanço no entendimento da sarcopenia nos últimos anos, a melhor maneira de se diagnosticá-la continua incerta. Entre diferentes populações clínicas, estudos têm relatado redução da massa muscular e da força em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), porém existem poucos estudos examinando a presença de sarcopenia nesta população. Apesar de existirem alguns estudos isolados, falta uma síntese dos resultados destes estudos que determine a prevalência de sarcopenia entre as PVHIV. Assim, esta tese teve diferentes objetivos: 1) estabelecer a prevalência de sarcopenia entre PVHIV; 2) comparar a prevalência de sarcopenia entre PVHIV e pessoas sem HIV; 3) comparar os resultados obtidos a partir do uso de diferentes definições operacionais no diagnóstico da sarcopenia em PVHIV; e 4) determinar os moderadores de sarcopenia (tradicionais e relacionados ao HIV) em PVHIV. Para atingir estes objetivos, realizamos três diferentes estudos: um estudo de revisão sistemática e dois estudos observacionais. Na revisão sistemática, diferentes bases de dados foram pesquisadas usando os termos “HIV” e “Sarcopenia”. Os artigos identificados foram incluídos se avaliaram sarcopenia entre PVHIV usando as definições de baixa massa muscular isoladamente, ou baixa massa muscular associada à baixa função muscular. Os estudos observacionais envolveram 213 PVHIV, que tiveram dados demográficos, clínicos, de força, massa muscular e desempenho físico coletados para o diagnóstico da sarcopenia. Dentre os resultados, observamos que a prevalência de sarcopenia entre PVHIV é de 23,7% (IC 95%=17,7-30,3%; incluindo 14 estudos e um total de 2.292 participantes). Além disso, PVHIV têm 6,1 mais chances de serem sarcopênicas em comparação com pessoas sem HIV pareadas por idade, sexo e etnia. Com relação aos moderadores de sarcopenia em PVHIV, encontramos que além dos fatores de risco tradicionais da sarcopenia (idade, sexo e índice de massa corporal), existem alguns fatores relacionados ao HIV que também estão associados à ocorrência de sarcopenia independentemente da definição operacional adotada: tempo de uso da terapia antirretroviral, nadir de TCD4+ e razão CD4/CD8 atuam como moderadores de sarcopenia nesta população. Por fim, há baixa concordância entre diferentes definições operacionais no diagnóstico de sarcopenia, o que afeta a prevalência de sarcopenia observada. Em conclusão, PVHIV apresentam alta prevalência de sarcopenia independente da definição operacional adotada, além de apresentarem maiores chances de desenvolver essa condição quando comparadas a pessoas sem HIV com a mesma idade. Além disso, PVHIV parecem apresentar maior prevalência de todos os fatores de risco que causam sarcopenia na população em geral, além de apresentarem outros fatores relacionados ao HIV que atuam como moderadores para a presença de sarcopenia.

Palavras-chave: Composição corporal. Função muscular. Fragilidade. Envelhecimento precoce. Fraqueza muscular. Doença neuromuscular. Infecção por HIV.

OLIVEIRA, Vitor Hugo Fernando de. **Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus**. 2019. 154 p. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with a greater probability of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality. Although there has been an advance in sarcopenia understanding in recent years, the best way to diagnose it remains uncertain. Among different clinical populations, studies have reported reduced muscle mass and strength in people living with HIV (PLHIV), but there are few studies examining the presence of sarcopenia in this population. Although there are some isolated studies, a synthesis of the results of these studies to determine the prevalence of sarcopenia among PLHIV is lacking. Thus, this thesis had different purposes: 1) to establish the prevalence of sarcopenia among PLHIV; 2) to compare the prevalence of sarcopenia between PLHIV and people without HIV; 3) to compare the results obtained from the use of different operational definitions in the diagnosis of sarcopenia in PLHIV; and 4) to determine the moderators of sarcopenia (traditional and HIV-related) in PLHIV. To achieve these purposes, we conducted three different studies: one systematic review study and two observational studies. In the systematic review, different databases were searched using the terms “HIV” and “Sarcopenia”. Identified articles were included whether they evaluated sarcopenia among PLHIV using the definitions of low muscle mass alone, or low muscle mass associated with low muscle function. The observational studies included 213 PLHIV who had demographic, clinical, muscle strength, muscle mass, and physical performance data collected for the diagnosis of sarcopenia. Among the results, we observed that the prevalence of sarcopenia among PLHIV is 23.7% (95% CI=17.7-30.3%; including 14 studies and a total of 2,292 participants). In addition, PLHIV are 6.1 times more likely to be sarcopenic compared to people without HIV matched for age, gender and ethnicity. Regarding sarcopenia moderators in PLHIV, we found that in addition to the traditional sarcopenia risk factors (age, gender and body mass index), there are some HIV-related factors that are also associated with the occurrence of sarcopenia regardless of the operational definition adopted: duration of antiretroviral therapy, CD4 nadir, and CD4/CD8 ratio act as moderators of sarcopenia in this population. Finally, there is low agreement between different operational definitions in the diagnosis of sarcopenia, which affects the prevalence of sarcopenia observed. In conclusion, PLHIV have a high prevalence of sarcopenia regardless of the operational definition adopted, and are more likely to develop this condition when compared to people without HIV in the same age. In addition, PLHIV seems to present a higher prevalence of all risk factors that cause sarcopenia in the general population, as well as other HIV-related factors that act as moderators for the presence of sarcopenia.

Key words: Body composition. Muscle function. Frailty. Premature aging. Muscle weakness. Neuromuscular disease. HIV infection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de recrutamento e composição da amostra53

Artigo 1

Figure 1 – Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram for systematic review of sarcopenia in people living with HIV66

Figure 2 – Pooled prevalence of sarcopenia among people living with HIV ($n=2,292$)77

Figure 3 – Odds of having sarcopenia between people living with HIV (PLHIV) and people without HIV (control)83

Artigo 2

Figure 1 – Correlations between different tests proposed by the EWGSOP2 for the measurement of: (a) muscle strength, (b) muscle mass and (c) physical function.....101

Figure 2 – Concordance of individual cases classified as below the recommended cutoffs proposed by the EWGSOP2 for each test.....102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais referências utilizadas no diagnóstico da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular.....	38
Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.....	39
Tabela 3 – Testes e medidas recomendados para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.....	40
Tabela 4 – Pontos de corte sugeridos para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.....	41
Tabela 5 – Pontos de corte sugeridos para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular	42
 <u>Artigo 1</u>	
Table 1 – Location and participants characteristics of included studies	68
Table 2 – Critical appraisal of studies of prevalence of sarcopenia in people living with HIV.....	72
Table 3 – Operational definition, devices, tests, cutpoints, and reference populations used to define sarcopenia	74
Table 4 – Subgroup analysis of prevalence of sarcopenia in people living with HIV according to operational definition, studies quality, country income and sample size	79
 <u>Artigo 2</u>	
Table 1 – EWGSOP1 and EWGSOP2 operational definitions	95
Table 2 – EWGSOP1 and EWGSOP2 suggested cutoffs	96
Table 3 – Sample characteristics	98

Table 4 – Prevalence of sarcopenia and pre-sarcopenia according to the EWGSOP1 and the EWGSOP2 operational definitions	100
---	-----

Artigo 3

Table 1 – Demographic and clinical characteristics	114
Table 2 – Prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia according to different factors.....	116
Table 3 – Comparison between subjects with and without sarcopenia	118
Table 4 – Association between sarcopenia defined operationally as low muscle mass with sociodemographic and HIV-related factors	122
Table 5 – Association between sarcopenia defined operationally as low muscle mass and function with sociodemographic and HIV-related factors	126

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida OU <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ASM	<i>Appendicular skeletal muscle mass</i>
ART	<i>Antiretroviral therapy</i>
BIA	Bioimpedância elétrica OU <i>Bioelectrical impedance</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
DEXA	Densitometria radiológica de dupla energia OU <i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i>
EWGSOP1	Consenso inicial do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>), publicado em 2010
EWGSOP2	Consenso revisado do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>), publicado em 2019
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana OU <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IMC	Índice de massa corporal
IMM	Índice de massa muscular (massa muscular total dividida pelo quadrado da estatura)
IMMA	Índice de massa muscular apendicular (massa muscular apendicular dividida pelo quadrado da estatura)
IC	Intervalo de confiança
OR	<i>Odds ratio</i>
PLHIV	<i>People living with HIV</i>
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RR	<i>Relative risk</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
TARV	Terapia antiretroviral
TCD4+	Linfócito T auxiliar

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	17
1.1	APRESENTAÇÃO	17
1.2	INTRODUÇÃO	17
1.3	OBJETIVOS.....	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA	21
2.1.1	Origem, Evolução e Tratamento da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	21
2.1.2	Imunopatogênese e História Natural da Infecção.....	24
2.2	SARCOPENIA	26
2.2.1	Definição Operacional de Sarcopenia	31
2.2.2	Diagnóstico de Sarcopenia	36
2.2.2.1	Sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular.....	36
2.2.2.2	Sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular	38
2.2.2.3	Sarcopenia definida operacionalmente como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular	42
2.3	SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV	43
3	MÉTODOS	47
3.1	PROCEDIMENTOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	47
3.1.1	Caracterização do Estudo	47
3.1.2	Estratégia de Busca	48
3.1.3	Seleção dos Estudos e Critérios de Inclusão	48
3.1.4	Extração dos Dados	48
3.1.5	Análise da Qualidade dos Estudos.....	49
3.1.6	Desfechos	49
3.1.7	Análise de Moderadores	50
3.1.8	Análise Estatística.....	50

3.2	PROCEDIMENTOS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS	51
3.2.1	Caracterização e Desenho do Estudo.....	51
3.2.2	Aspectos Éticos.....	51
3.2.3	População, Recrutamento dos Sujeitos e Amostra	52
3.2.4	Coleta de Dados.....	53
3.2.5	Dados Demográficos, Socioeconômicos, de Saúde, Clínicos e Imunológicos.....	54
3.2.6	Antropometria e Composição Corporal	55
3.2.7	Força de Preensão Manual	55
3.2.8	Função Física.....	56
3.2.9	Diagnóstico da Sarcopenia	57
3.2.10	Análise Estatística.....	58
3.2.10.1	Análises específicas do artigo 2 (concordância entre consensos)	58
3.2.10.2	Análises específicas do artigo 3 (prevalência e moderadores de sarcopenia)	59
4	RESULTADOS.....	60
4.1	ARTIGO 1 – SARCOPENIA IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META- ANALYSIS.....	60
4.1.1	Resumo.....	60
4.1.2	Introduction	61
4.1.3	Methods	62
4.1.3.1	Search strategy	62
4.1.3.2	Study selection and inclusion criteria	63
4.1.3.3	Data extraction	63
4.1.3.4	Studies quality assessment.....	63
4.1.3.5	Outcomes.....	64
4.1.3.6	Moderator analysis	64
4.1.3.7	Statistical analysis.....	64
4.1.4	Results	65
4.1.4.1	Search results	65
4.1.4.2	Studies and participants' characteristics	67
4.1.4.3	Quality of included studies	71
4.1.4.4	Sarcopenia operational definition and assessment	73
4.1.4.5	Prevalence of sarcopenia in PLHIV.....	77

4.1.4.6	Subgroup analyses of sarcopenia	78
4.1.4.7	Moderators of sarcopenia.....	79
4.1.4.7.1	Sex.....	80
4.1.4.7.2	Age.....	80
4.1.4.7.3	<i>Body mass index</i>	80
4.1.4.7.4	<i>Clinical characteristics</i>	81
4.1.4.7.5	<i>Sociodemographic characteristics</i>	81
4.1.4.8	Odds for sarcopenia in PLHIV compared to controls.....	82
4.1.5	Discussion	83
4.1.5.1	PLHIV presents elevated sarcopenia prevalence.....	83
4.1.5.2	Traditional and HIV-related risk factors contribute to the development of sarcopenia in PLHIV	85
4.1.5.3	There is a lack of consensus on sarcopenia operational definition and on how to measure it	86
4.1.5.4	Is sarcopenia neglected among PLHIV? Health Public Policy implications and future research	86
4.1.5.5	Strengths and limitations	87
4.1.5.6	Summary	88
4.2	ARTIGO 2 – LOW AGREEMENT BETWEEN INITIAL AND REVISED EUROPEAN CONSENSUS ON DEFINITION AND DIAGNOSIS OF SARCOPENIA APPLIED TO PEOPLE LIVING WITH HIV	89
4.2.1	Resumo.....	89
4.2.2	Introduction	90
4.2.3	Methods	91
4.2.3.1	Study design	91
4.2.3.2	Subjects	92
4.2.3.3	Demographic and clinical characteristics	92
4.2.3.4	Anthropometry and body composition	93
4.2.3.5	Muscle function measures.....	93
4.2.3.5.1	<i>Handgrip strength</i>	93
4.2.3.5.2	<i>Chair stand</i>	94
4.2.3.5.3	<i>Gait speed</i>	94
4.2.3.5.4	<i>Static balance</i>	94
4.2.3.5.5	<i>Short Physical Performance Battery</i>	94
4.2.3.6	Sarcopenia assessment	94
4.2.3.7	Statistical analysis	96

4.2.4	Results	97
4.2.5	Discussion	103
4.3	ARTIGO 3 – MODERATORS OF SARCOPENIA AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV	107
4.3.1	Resumo	107
4.3.2	Introduction	108
4.3.3	Methods	109
4.3.3.1	Participants	109
4.3.3.2	Design	109
4.3.3.3	Demographic and clinical characteristics	110
4.3.3.4	Sarcopenia assessment	110
4.3.3.4.1	<i>Anthropometry and muscle mass</i>	110
4.3.3.4.2	<i>Muscle strength</i>	111
4.3.3.4.3	<i>Physical performance</i>	111
4.3.3.4.4	<i>Operational definition of sarcopenia</i>	112
4.3.3.5	Statistical analysis	112
4.3.4	Results	113
4.3.4.1	Sarcopenia as low muscle mass	121
4.3.4.2	Sarcopenia as low muscle mass and function	125
4.3.5	Discussion	129
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
	REFERÊNCIAS	135
	APÊNDICE	146
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	147
	ANEXOS	150
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos	151
	ANEXO B – Registro da revisão sistemática no PROSPERO (<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>)	152
	ANEXO C – Comprovantes de realização de Doutorado Sanduíche no Exterior	153

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado intitulada “Sarcopenia em pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana” foi elaborada no formato denominado modelo escandinavo. Para isso, foi seguida a instrução normativa 001/2017 do Programa de Pós Graduação Associado em Educação Física da Universidade Estadual de Londrina para a apresentação de documentos com este formato.

O documento possui cinco sessões. A primeira sessão compreende esta introdução e a apresentação dos objetivos. A segunda sessão compreende uma revisão bibliográfica referente aos temas: infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sarcopenia e sarcopenia em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Na terceira sessão são apresentados os procedimentos e métodos adotados na realização dos estudos individuais. Na quarta sessão são apresentados três artigos relacionados ao tema desta tese. Na quinta sessão são apresentadas as considerações finais sobre o trabalho desenvolvido.

1.2 INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV está historicamente associada à perda de massa e força muscular, e incapacidade física. Antigamente, a Síndrome de *Wasting*, definida como perda involuntária de peso e/ou depleção de tecido magro, era um marcador comum de progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) (ROUBENOFF, 2000). Este quadro se modificou quando começaram a ser desenvolvidos medicamentos para tratar a infecção pelo HIV, denominados de terapia antirretroviral (TARV). A TARV mudou o curso da infecção pelo HIV, reduzindo a morbimortalidade dos pacientes e transformando a infecção pelo HIV de uma doença terminal para uma doença crônica tratável (GUELER *et al.*, 2016). Entretanto, a TARV apresenta vários efeitos adversos que afetam drasticamente a qualidade de vida das PVHIV (EYAWO *et al.*, 2017). Especificamente, estudos demonstraram que PVHIV apresentam maior perda de massa muscular e fraqueza muscular do que pessoas sem HIV, apesar da supressão viral e melhora imunológica promovida pela TARV

(GOMES-NETO *et al.*, 2018; LAN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017; RICHERT *et al.*, 2011; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014).

Ao mesmo tempo em que a infecção pelo HIV apareceu como um problema de saúde, acompanhamos uma evolução no entendimento de um distúrbio muscular denominado de sarcopenia. A sarcopenia é atualmente definida como um distúrbio progressivo e generalizado do músculo esquelético que está associado a maior probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Embora o declínio na massa e na função muscular que ocorre com o envelhecimento seja estudado por muito tempo, o termo sarcopenia foi proposto pela primeira vez em 1989, na tentativa de obter reconhecimento adicional do governo e das agências de saúde, além de aumentar a atenção dada à sarcopenia (ROSENBERG, 1997). Desde então, a causa da sarcopenia tem sido associada ao próprio envelhecimento e/ou à presença de diferentes doenças crônicas (em que se inclui o HIV) (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018). Estima-se que a sarcopenia afete mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que ela afete cerca de 200 milhões de pessoas nos próximos 40 anos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Entre suas consequências, a sarcopenia é um preditor de mortalidade por todas as causas entre os idosos (CHANG; LIN, 2016; LIU *et al.*, 2017), além de aumentar os custos de hospitalização (SOUSA *et al.*, 2016).

Além do processo natural de envelhecimento, é amplamente reconhecido nos dias de hoje o papel que a presença de doenças crônicas inflamatórias exerce no desenvolvimento da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). De fato, estudos recentes relataram perda excessiva de massa muscular, baixa força e baixo desempenho físico em pessoas vivendo com diferentes doenças crônicas, incluindo doenças metabólicas (diabetes e obesidade), insuficiência cardíaca e hipertensão, artrite, osteoporose, câncer, doença renal crônica, dentre outras (CHINDAPASIRT, 2016; KIM *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2016). Dentre as PVHIV, embora alguns estudos tenham relatado redução da massa muscular e da força nesta população (GOMES-NETO *et al.*, 2018; LAN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017; RICHERT *et al.*, 2011; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014), existem poucos estudos examinando a presença de sarcopenia nestes indivíduos. Ainda, embora existam alguns estudos isolados, falta uma síntese dos resultados destes estudos que determine a prevalência de sarcopenia entre as PVHIV.

Uma questão referente à sarcopenia que ainda necessita de maior clareza é com relação à sua definição operacional. Apesar da evolução ocorrida no entendimento da sarcopenia nos últimos anos, uma definição operacional definitiva e a melhor forma de se diagnosticar a sarcopenia ainda estão em debate (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016). Existem atualmente diferentes ferramentas e métodos de diagnóstico propostos para se diagnosticar a sarcopenia (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016). Dentre os diferentes grupos de estudo e pesquisa que trabalham para desenvolver uma definição operacional e uma forma de diagnóstico de sarcopenia, destaca-se o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em idosos (EWGSOP1), que sugeriu em 2010 uma definição operacional de sarcopenia a ser usada em pesquisa e na prática clínica (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). A definição operacional proposta pelo EWGSOP1 inclui a presença de baixa massa muscular (como desfecho primário) juntamente com baixa função muscular (força ou desempenho físico) para diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Desde a sua publicação, a definição operacional proposta pelo EWGSOP1 tornou-se a mais usada nos estudos de sarcopenia. Além disso, o EWGSOP1 propôs em 2019 um consenso revisado sobre definição e diagnóstico de sarcopenia (EWGSOP2) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Com o suporte de evidências científicas recentes que demonstram que a redução da força muscular é um melhor preditor de desfechos adversos relacionados ao sistema neuromuscular (por exemplo, quedas, fraturas, incapacidade física, mortalidade) quando comparada à redução da quantidade de massa muscular (SCHAAP; KOSTER; VISSER, 2013), o EWGSOP2 incluiu baixa força muscular como desfecho primário para o diagnóstico de sarcopenia (ao invés de baixa massa muscular) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Esta alteração afetou significativamente a prevalência de sarcopenia observada em diferentes populações (PHU *et al.*, 2019; REISS *et al.*, 2019). No entanto, o impacto do EWGSOP2 no diagnóstico de sarcopenia nas PVHIV ainda é desconhecido.

Diante do exposto, nos propomos a investigar a relação entre sarcopenia e a infecção pelo HIV. As PVHIV parecem apresentar comprometimento em todas as causas reconhecidas de sarcopenia: juntamente com o aumento da expectativa de vida (GUELER *et al.*, 2016), essa população apresenta altos níveis de biomarcadores inflamatórios (BOURGI; WANJALLA; KOETHE, 2018) e alta prevalência de inatividade física (outro fator causador de sarcopenia) (VANCAMPFORT *et al.*, 2017, 2018). Apesar de podermos esperar que a sarcopenia

seja prevalente nesta população, o papel do HIV como uma doença causadora de sarcopenia não tem sido evidenciado na literatura (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019; DOVJAK, 2016; FIELDING *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010).

1.3 OBJETIVOS

Diante da problemática apresentada, os objetivos desta tese estão especificados em cada estudo individual incluído na seção resultados, conforme segue:

- a) Artigo 1: a partir de uma revisão sistemática objetivou-se estabelecer a prevalência de sarcopenia entre PVHIV, comparar a prevalência de sarcopenia entre PVHIV e pessoas sem HIV, e investigar preditores de sarcopenia entre PVHIV;
- b) Artigo 2: objetivou-se comparar a prevalência de sarcopenia obtida usando as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 em uma amostra de PVHIV, e analisar a concordância e a correlação entre os diferentes testes propostos pelo EWGSOP2;
- c) Artigo 3: objetivou-se avaliar os moderadores de sarcopenia (tradicionais e relacionados ao HIV) em PVHIV.

Nossas hipóteses são que a prevalência de sarcopenia entre as PVHIV é maior do que entre as pessoas sem HIV, com números de prevalência próximos aos apresentados em outras doenças evidenciadas na literatura, como doenças cardíacas, diabetes e doença renal. Além disso, hipotetizamos que o uso do recentemente publicado EWGSOP2 diminua significativamente a prevalência de sarcopenia observada entre as PVHIV. Por fim, hipotetizamos que existam fatores específicos à infecção pelo HIV que atuem como moderadores de sarcopenia nesta população (como por exemplo, tempo de infecção, dosagem de TCD4+ e uso de antiretrovirais específicos), e que possam ser utilizados para identificar sujeitos com maior risco de se desenvolver sarcopenia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

2.1.1 Origem, Evolução e Tratamento da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Estudos que buscam determinar a origem do HIV estimam que as infecções se iniciaram por volta das décadas de 1960 e 1970, provavelmente na África Central e Oriental. Fato é que o HIV se difundiu rapidamente a partir do final dos anos 1970 e permanece como um dos maiores problemas de saúde no mundo (GRECO *et al.*, 2009). Nos dias de hoje, estima-se que há no mundo cerca de 37,9 milhões de PVHIV, e destes, 23,3 milhões de PVHIV possuem acesso à TARV (UNAIDS, 2019). Embora as taxas anuais de infecção tenham reduzido nos últimos anos, o número de novas pessoas infectadas no mundo se encontra em um nível alto. Só no ano de 2018, estima-se que houve cerca de 1,7 milhão de novas infecções por HIV no mundo. No Brasil há uma estimativa de aproximadamente 750 mil PVHIV no ano de 2018 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

A AIDS foi inicialmente descrita em 1981, mas somente em 1983 descobriu-se o agente etiológico da AIDS (GRECO *et al.*, 2009). Após receber diferentes denominações, este agente etiológico passou a ser chamado de HIV (HINRICHSEN *et al.*, 2009; SABINO *et al.*, 2009). Com a descoberta do HIV, já em 1985 surgiram testes sorológicos para sua detecção através de técnicas de imunoensaio enzimático e *western blot*. Isto possibilitou um maior entendimento e controle da infecção, pela possibilidade de seleção de doadores em bancos de sangue (excluindo-se assim os infectados), diagnóstico precoce em pessoas assintomáticas e também realização de estudos de coorte em populações selecionadas (GRECO *et al.*, 2009).

Após o isolamento do HIV e o maior entendimento da infecção, pesquisadores conseguiram desenvolver alguns medicamentos para combatê-lo. Por convenção, este grupo de fármacos é conhecido como antirretrovirais, e tem por objetivo

[...] reduzir os níveis de RNA-HIV para o mínimo possível, por um

maior tempo, de preferência usando esquemas antirretrovirais que preservem futuras opções e que sejam relativamente livres de efeitos colaterais e adaptados às necessidades de cada paciente para a adesão (HINRICHSEN *et al.*, 2009, p. 870).

Estes medicamentos visam evitar ou diminuir o dano imunológico, reduzindo a probabilidade do aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias que causem morbidade e mortalidade. Considerando que os antirretrovirais disponíveis atualmente não conseguem curar o indivíduo ou erradicar totalmente o HIV do organismo, busca-se proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos sujeitos infectados (FALCI; BAY, 2006).

O primeiro medicamento desenvolvido e utilizado como antirretroviral foi a zidovudina (popularmente conhecido como AZT), aprovado para o uso em 1987. Posteriormente, surgiram outros medicamentos mas o acompanhamento dos pacientes mostrava nenhum ou apenas um discreto benefício, estando o tratamento reservado a pacientes terminais. Em 1995, foi desenvolvido outro medicamento pertencente a uma classe de medicamentos denominada inibidores de protease. Assim, os medicamentos passaram a ser utilizados em associação, sendo essa combinação de dois ou mais deles denominada de TARV ou popularmente “coquetel”. Com a TARV, a melhora dos pacientes ficou evidente, principalmente considerando a qualidade de vida e a sobrevida. No Brasil, a TARV passou a ser distribuída pelo Sistema Único de Saúde em 1996 (FALCI; BAY, 2006).

A utilização da TARV é importante pelo fato de que o HIV possui uma alta capacidade de sofrer mutações, devido ao seu processo contínuo de replicação, e estas mutações podem gerar resistência aos antirretrovirais. O HIV torna-se rapidamente resistente quando se usa monoterapia ou terapia dupla. Para evitar esta resistência, existem atualmente medicamentos específicos para cada fase do ciclo viral, e os antirretrovirais são divididos em 6 classes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b):

- a) *Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo*, que impedem a formação do DNA viral a partir do RNA viral;
- b) *Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo*, com a mesma função da classe anterior;
- c) *Inibidores de protease*, que inibem a ação da enzima protease impedindo a maturação viral;

- d) *Inibidores da fusão*, que impedem a fusão da membrana viral com a membrana celular, impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira;
- e) *Inibidores da integrase*, que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano, inibindo assim a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células;
- f) *Inibidores de entrada*, que atuam impedindo a ligação do HIV com o receptor quimiocina CCR5, também necessário à entrada do vírus para o interior da célula.

Embora a TARV reduza a morbidade e mortalidade dos sujeitos infectados, sua utilização está condicionada ao aparecimento de inúmeros efeitos adversos, antes não evidentes quando se iniciou sua utilização. Estes efeitos podem, inclusive, ser a causa da troca de terapia, quando interferem na adesão do paciente ao tratamento. Segundo o Ministério da Saúde (2012, p. 14), estas “são alterações ou doenças que podem ocorrer em longo prazo, resultantes da ação inflamatória do HIV no organismo e da toxicidade dos medicamentos, somadas a fatores individuais e genéticos, idade e hábitos e estilos de vida”.

Dentre os efeitos adversos, os mais destacados são aqueles relacionados com as alterações metabólicas dos lipídios e da glicose, e suas relações com as alterações morfológicas da lipodistrofia. Juntas, estas alterações têm recebido o nome de Síndrome da Lipodistrofia ou Síndrome Lipodistrófica. As alterações metabólicas mais características são redução do HDL-colesterol, níveis elevados de triglicérides, elevação do colesterol total e de LDL-colesterol plasmáticos, e resistência à insulina. Este conjunto todo direciona o organismo ao um perfil mais aterogênico, aumentando o risco cardiovascular (CASTELO FILHO *et al.*, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; PASSALARIS; SEPKOWITZ; GLESBY, 2000; SPARBER *et al.*, 2000; VILLARROYA; DOMINGO; GIRALT, 2007). Além destes, podemos encontrar ainda como efeitos adversos da TARV: acidose láctica e toxicidade mitocondrial, hepatotoxicidade, alterações ósseas tais como osteopenia, osteoporose e necrose avascular; dentre outros efeitos menos frequentes (FALCI; BAY, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; SABINO *et al.*, 2009).

2.1.2 Imunopatogênese e História Natural da Infecção

O HIV é um retrovírus da família dos lentivírus. Os lentivírus “caracterizam-se por causarem infecção com longos períodos de latência e efeitos citopáticos precoces, resultando em doenças de evolução progressiva e fatal com degeneração do sistema nervoso central e síndrome de emaciação” (GRECO *et al.*, 2009, p. 597). Esta definição ilustra bem a infecção pelo HIV, que pode passar despercebida por vários anos até o aparecimento dos sintomas.

O HIV infecta as células que apresentam a molécula CD4 em sua superfície, como os linfócitos T auxiliares (TCD4+), monócitos, macrófagos e células dendríticas. A molécula CD4 age como receptor do vírus, mediando a invasão celular, mas é também essencial a presença de alguma moléculas receptoras de quimiocinas (CCR5, CXCR4 e CCR2), presentes na superfície das células, que atuam como cofatores promovendo a fusão do vírus com a célula. Estudos genéticos identificaram que sujeitos com expressão incompleta de receptor de CCR5 parecem ser menos suscetíveis à infecção pelo HIV, e uma vez infectados, apresentam menor velocidade de progressão da doença (HINRICHSEN *et al.*, 2009; SABINO *et al.*, 2009).

A infecção pelo HIV leva à AIDS quando o sistema imune do hospedeiro se torna incapaz de erradicar o vírus. No seu estágio inicial, ocorre um quadro de infecção aguda caracterizado por viremia plasmática elevada e disseminação para órgãos linfoides associada à infecção das células-alvo. Por volta de 12 semanas, o sistema imune é capaz de controlar parcialmente a replicação viral, reduzindo assim a viremia plasmática. Após este período, o sistema imune consegue controlar a infecção e repor os linfócitos TCD4+ que são destruídos diariamente pelo vírus. Com o passar dos anos, o organismo não consegue mais repor os linfócitos destruídos, reduzindo assim a quantidade destes no sangue. Neste ponto, a viremia plasmática volta a subir e instala-se uma sequência de eventos clínicos conhecidos como AIDS (GRECO *et al.*, 2009). Assim, a infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; SABINO *et al.*, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014):

- a) aguda: contempla as primeiras semanas da infecção pelo HIV (duas a seis semanas), até o período de soroconversão, onde ocorre o aparecimento dos anticorpos anti-HIV. Apesar de estar associada à ausência de sintomas em alguns pacientes, em cerca

de 40 a 90% dos sujeitos caracteriza-se por uma série de sinais e sintomas observados na presença de uma gripe, tais como febre, mal-estar, cefaleia, mialgia e linfadenopatia, o que pode ser confundido com várias outras doenças, sendo raramente diagnosticada devido a estas manifestações incaracterísticas. Ocorre também queda acentuada dos níveis de TCD4+ e a carga viral plasmática encontra-se elevada (> 500.000 cópias/mL). Após a resolução do quadro agudo, há aumento do número de linfócitos TCD4+ e redução na viremia plasmática;

- b) assintomática: não há manifestações clínicas, com exceção de uma linfadenopatia persistente que acomete alguns sujeitos. Como não há sintomas, a infecção só é detectada se o indivíduo se interessar em se submeter ao teste ou é revelada quando se resolve doar sangue. Neste período há queda progressiva na contagem de TCD4+, e quando os níveis destes se encontram próximos de 200 células/mm³ começam a ser observados apresentações atípicas das infecções, respostas incompletas aos tratamentos antibióticos e/ou reativação de infecções antigas, como, por exemplo, a tuberculose;
- c) sintomática: é o momento em que se define a AIDS, resultando no aparecimento de infecções oportunistas graves e neoplasias. Nesta fase os níveis de TCD4+ geralmente estão abaixo de 200 células/mm³ e a carga viral volta a se elevar. Quando o sujeito entra nesta fase, a sobrevivência do mesmo sem tratamento é de, em média, 38 a 40 meses.

Um número reduzido de pacientes desenvolve AIDS logo após a infecção, sendo que a grande maioria dos sujeitos só a desenvolve após cerca de 10 anos. Alguns fatores parecem influenciar na velocidade de progressão da imunodeficiência, tais como a idade, onde os sujeitos mais velhos apresentam progressão mais acelerada, e a presença de receptores específicos nas células-alvo dos sujeitos infectados (GRECO *et al.*, 2009; HINRICHSEN *et al.*, 2009).

Além dos sintomas e características já citados, a infecção pelo HIV causa uma desordem em todo o organismo dos sujeitos, podendo gerar inúmeras outras infecções oportunistas e condições clínicas associadas. São comuns as

manifestações psiquiátricas (em até 70% dos pacientes), neurológicas, gastrointestinais (comum a presença de diarreia crônica), dermatológicas, respiratórias, hematológicas, cardiovasculares, dentre outras. Para muitas destas manifestações, são tomadas medidas profiláticas quando os níveis de linfócitos TCD4+ encontram-se abaixo de 200 células/mm³, devido à baixa resposta imunológica e ao risco que estas oferecem à saúde e integridade dos indivíduos (GRECO *et al.*, 2009; HINRICHSEN *et al.*, 2009).

2.2 SARCOPENIA

O declínio nas funções fisiológicas e as mudanças na composição corporal que ocorrem com a idade são estudadas há muito tempo, mas o termo sarcopenia¹ foi sugerido pela primeira vez na literatura por Irwin Rosenberg em 1989 (ROSENBERG, 1989). Naquela ocasião, Rosenberg demonstrou preocupação com o declínio na massa corporal magra ocorrido com a idade. Assim, o termo sarcopenia foi sugerido para se obter reconhecimento adicional do governo e das agências de saúde, aumentando a atenção dada à sarcopenia (ROSENBERG, 1997). Desde então, o estudo e o entendimento da sarcopenia evoluiu, e hoje em dia a sarcopenia é definida como uma perda significativa de massa e função muscular (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016). A sarcopenia é atualmente reconhecida como uma condição patológica e possui um código na classificação internacional de doenças², além de existirem diferentes ferramentas e métodos de diagnóstico propostos para diagnosticar sarcopenia (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016).

Em números absolutos, estima-se que a sarcopenia afete mais de 50 milhões de pessoas atualmente, e há a previsão de que cerca de 200 milhões de pessoas sejam afetadas pela sarcopenia nos próximos 40 anos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Além disso, algumas revisões sistemáticas foram conduzidas com o objetivo de se estabelecer a prevalência de sarcopenia em idosos aparentemente saudáveis. Por exemplo, Shafiee *et al.* (2017) revisaram 35 estudos, incluindo 58.404 sujeitos com idade ≥60 anos. Esses autores demonstraram uma estimativa geral da prevalência de sarcopenia de 10% em homens (intervalo de confiança (IC) 95%: 8-

¹ O termo sarcopenia vem do grego, onde *Sarco-* significa carne/músculo e *-penia* significa deficiência (BAUMGARTNER *et al.*, 1998).

² CID 10 – M62.5 Perda e atrofia muscular não classificadas em outra parte.

12%) e 10% em mulheres (IC 95%: 8-13%). Em outro estudo, Diz *et al.* (2017) revisaram 31 estudos brasileiros, incluindo 9.416 sujeitos com idade ≥ 60 anos. Esses autores demonstraram prevalência geral de 17% (IC 95%:13–22%) de sarcopenia (20% em mulheres e 12% em homens).

Assim, o envelhecimento é reconhecido como a principal causa de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). A massa e a força muscular variam ao longo da vida, diminuindo com o envelhecimento. Considera-se que a máxima capacidade física de um indivíduo seja alcançada entre os 20 e 30 anos de idade, e que a redução na capacidade física aconteça de forma pronunciada após os 50 anos de idade. São relatadas na literatura perdas de 1-2% ao ano de massa muscular da perna e de 1,5-5% ao ano de força muscular, em indivíduos com 50 anos de idade ou mais (KELLER; ENGELHARDT, 2013). Embora a sarcopenia seja atribuída principalmente ao envelhecimento, atualmente outros três fatores são reconhecidos como causadores de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019):

- a) doenças sistêmicas, especialmente aquelas que aumentam os processos inflamatórios;
- b) inatividade física;
- c) ingestão inadequada de energia ou proteína.

Assim, considera-se atualmente que a sarcopenia relacionada à idade seja “sarcopenia primária”, quando nenhuma outra condição além do envelhecimento em si esteja associada ao seu desenvolvimento. Já quando há a ocorrência de fatores causais diferentes (ou além) do envelhecimento (como por exemplo doenças crônicas), a sarcopenia é considerada secundária (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Com o passar dos anos, observou-se que a sarcopenia não é uma condição que afeta somente idosos. Indivíduos portadores de diversas doenças crônicas específicas apresentam perda de força e de massa muscular de maneira mais acentuada quando comparados a sujeitos sem estas doenças, independente da idade. Assim, encontramos na literatura investigações da prevalência de sarcopenia nas seguintes doenças³:

- a) diabetes: Murata *et al.* (2018) estudaram 288 adultos Japoneses (≥ 65 anos) com diabetes tipo 2, e encontraram prevalência de sarcopenia de 15,2% em homens e 15,3% em mulheres. Ainda

³ A comparação entre diferentes estudos de prevalência muitas vezes é dificultada pela adoção de diferentes métodos, pontos de corte e definições operacionais de sarcopenia.

outros dois estudos com diabéticos envolveram também grupo controle saudável. Wang *et al.* (2016) estudaram 1.090 adultos Chineses (>60 anos) com diabetes tipo 2, e encontraram que a prevalência de sarcopenia e pré-sarcopenia nestes sujeitos foi maior do que em controles saudáveis (prevalência de 14,8% vs. 11,2% para sarcopenia, e 14,4% vs. 8,4% para pré-sarcopenia). Também Kim *et al.* (2010) estudaram 810 sujeitos participantes do Estudo Coreano de Obesidade Sarcopênica, sendo 414 deles com diabetes e 396 sujeitos controle. A prevalência de sarcopenia nos pacientes com diabetes foi de 15,7% e nos sujeitos controle foi de 6,9%;

- b) cirrose hepática: Kim *et al.* (2017) conduziram uma revisão sistemática incluindo 20 estudos em sujeitos com cirrose hepática, e encontraram prevalência de sarcopenia de 48,1% (variando entre 24,8% e 70% nos estudos individuais); a prevalência foi maior nos homens (61,6%) do que nas mulheres (36%);
- c) câncer: Chindaprasirt (2016) realizou uma revisão de literatura e encontrou que a prevalência de sarcopenia em pacientes com câncer em estágio avançado varia consideravelmente dependendo do tipo de câncer, estágio da doença e forma de se diagnosticar sarcopenia. A prevalência de sarcopenia em pacientes com câncer pulmonar avançado recebendo quimioterapia paliativa é de 71%. Em pacientes com câncer detectado precocemente, a prevalência é de 16% em sobreviventes ao câncer de mama, 40,3% em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia curativa, e 33% em pacientes com colangiocarcinoma submetidos à hepatectomia com ressecção extra-hepática do ducto biliar;
- d) obesidade: Du *et al.* (2018) estimaram a prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica em adultos residentes nos Estados Unidos (com 18 anos ou mais) usando dados das Pesquisas Nacionais de Saúde e Nutrição de 1999-2004 conduzidas neste país. Foram analisados dados de 4.367

indivíduos adultos, incluindo 2.458 idosos (≥ 65 anos). Divididos em faixas etárias, a prevalência de sarcopenia foi de 4,25% entre sujeitos de 18 a 39 anos, 8,85% na faixa etária de 40 a 64 anos, e 15,51% na faixa etária de 65 anos ou mais. Considerando os mesmos grupos etários, a prevalência de obesidade sarcopênica foi de 3,28%, 5,48% e 6,98%, respectivamente;

- e) doença renal crônica: Pereira *et al.* (2015) estudaram 287 pacientes com doença renal crônica entre os estágios 3-5 não-dependentes de diálise, com média de idade de $59,9 \pm 10,5$ anos, e avaliaram sarcopenia nestes sujeitos utilizando três métodos diferentes. A prevalência de sarcopenia observada ficou entre 5,9% e 9,8%, dependendo do método utilizado. Da mesma forma, Souza *et al.* (2017) estudaram 100 pacientes com doença renal crônica não-dependentes de diálise, mas com média de idade de $73,6 \pm 9,2$ anos, e encontraram prevalência de sarcopenia entre 11,9% e 28,7%, dependendo do método utilizado para se diagnosticar sarcopenia;
- f) doença pulmonar obstrutiva crônica: Jones *et al.* (2015) estudaram 622 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estável, com idade entre 63 e 73 anos, e encontraram prevalência de sarcopenia de 14,5% (IC 95%: 11,8%-17,4%);
- g) artrite reumatóide: Ngeuleu *et al.* (2017) estudaram 123 pacientes com artrite reumatóide e média de idade de $52,3 \pm 13,2$ anos, e encontraram 49 sujeitos sarcopênicos (prevalência de 39,8%), sendo que destes 40 eram mulheres;
- h) esclerose sistêmica: Corallo *et al.* (2019) estudaram 62 pacientes com esclerose sistêmica, com média de idade de 62 anos (amplitude de 32 a 78 anos), e encontraram prevalência de sarcopenia de 42%.

A importância de se estudar, diagnosticar e tratar a sarcopenia, se dá pelas consequências trazidas por ela. Os consensos atuais sobre sarcopenia a definem como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado, e que está associado à maior probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas,

fraturas, incapacidade física e mortalidade⁴ (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Assim, procura-se nas definições teóricas de sarcopenia dar ênfase às consequências trazidas por ela.

Além das consequências físicas para o indivíduo, há crescente conscientização sobre os custos de tratamento de saúde gerados pela sarcopenia, onde diferentes estudos em diferentes partes do mundo relataram um aumento nos custos de hospitalização quando esta condição está presente (JANSSEN *et al.*, 2004; SOUSA *et al.*, 2016; STEFFL *et al.*, 2017). Já em 2004, Janssen *et al.* (2004) conduziram um estudo para estimar os custos de tratamento de saúde gerados pela sarcopenia, considerando que a sarcopenia é uma condição que leva à incapacidade física e que idosos sarcopênicos necessitariam de ajuda para realizar as atividades básicas da vida diária, tais como tomar banho, se vestir, dentre outros. Assim, estes autores estimaram que os custos diretos de tratamento de saúde atribuídos à sarcopenia nos Estados Unidos nos anos 2000 foi de US\$ 18,5 bilhões (US\$ 10,8 bilhões em homens e US\$ 7,7 bilhões em mulheres), o que representou cerca de 1,5% do total de gastos com tratamento de saúde naquele ano. Além disso, estes autores estimaram um gasto adicional com tratamento de saúde de US\$ 860 para cada homem sarcopênico e de US\$ 933 para cada mulher sarcopênica. Em outro estudo conduzido em Portugal, Sousa *et al.* (2016) encontraram que a sarcopenia é independentemente associada aos custos de hospitalização, onde a sarcopenia aumenta em 58,5% os custos de internação para pacientes com idade <65 anos (adicionais € 1240) e em 34% para pacientes com idade ≥65 anos (adicionais € 721). Por fim, resultados semelhantes foram encontrados por Steffl *et al.* (2017) em um estudo conduzido na República Checa.

Outra preocupação trazida pela sarcopenia é sua associação com mortalidade por todas as causas (CHANG; LIN, 2016; LIU *et al.*, 2017), onde duas revisões sistemáticas exploraram o tema nos últimos anos. Chang & Lin (2016) conduziram uma revisão sistemática incluindo 10 estudos originais que investigaram associação entre sarcopenia e mortalidade. Ao sintetizar os dados destes estudos, foi encontrado que o risco de mortalidade nos indivíduos com sarcopenia foi maior do que nos indivíduos sem sarcopenia (taxa de risco=1,87, IC 95%=1,61-2,18). Da

⁴ “Sarcopenia is a progressive and generalised skeletal muscle disorder that is associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality” (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019, p. 18).

mesma forma, Liu *et al.* (2017) conduziram uma revisão sistemática com metanálise incluindo seis estudos originais envolvendo sujeitos idosos. Estes autores também encontraram que o risco de mortalidade nos idosos com sarcopenia foi maior do que nos idosos sem sarcopenia (taxa de risco=1,60, IC 95%=1,24-2,06). Desta forma, a sarcopenia é uma condição prevalente em sujeitos idosos e portadores de doenças crônicas, trazendo consequências tanto em nível individual quanto coletivo.

2.2.1 Definição Operacional de Sarcopenia

Apesar de todo o avanço obtido no estudo e no entendimento da sarcopenia, ainda existe nos dias de hoje uma falta de consenso sobre sua melhor definição operacional e sobre a melhor forma de diagnosticá-la adequadamente. Inicialmente, a sarcopenia foi definida operacionalmente como baixa massa muscular (ROSENBERG, 1989). Assim, diferentes pesquisadores começaram a propor pontos de corte para diagnosticar sarcopenia com base na quantidade de massa muscular esquelética total e/ou apendicular. Destacam-se neste quesito os estudos de Baumgartner *et al.* (1998) e Janssen *et al.* (2004), que apesar de não serem tão recentes, ainda são utilizados como referência nos consensos atuais de sarcopenia. Baumgartner *et al.* (1998) analisaram dados de um estudo de base populacional⁵ conduzido no Novo México, Estados Unidos, para desenvolver um método de estimativa da prevalência de sarcopenia. Estes autores analisaram dados de 883 homens e mulheres idosos, brancos, de etnia hispânica e não-hispânica. Utilizando densitometria radiológica de dupla energia (DEXA), estes autores definiram sarcopenia como um índice de massa muscular apendicular (IMMA, massa muscular apendicular dividida pelo quadrado da estatura) abaixo de dois desvios-padrão de uma população de referência. Janssen *et al.* (2004) analisaram dados de 4.449 idosos (≥ 60 anos) participantes da Terceira Pesquisa Nacional de Exame Nacional de Saúde e Nutrição⁶ dos Estados Unidos durante o período de 1988 a 1994, com o objetivo de determinar pontos de corte da quantidade de músculo esquelético que estavam associados ao risco de se desenvolver incapacidade física. Neste estudo, foram incluídos sujeitos brancos e negros não-hispânicos, e também sujeitos de etnia mexicana/americana. A incapacidade física foi avaliada através de questionário e o

⁵ The New Mexico Elder Health Survey, 1993-1995

⁶ Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

índice de massa muscular total (IMM, massa muscular total dividida pelo quadrado da estatura) foi estimado utilizando bioimpedância elétrica (BIA). Assim, observa-se na literatura que os pontos de corte estabelecidos por Baumgartner *et al.* (1998) são os mais utilizados quando a massa muscular é avaliada através do DEXA, enquanto que os pontos de corte estabelecidos por Janssen *et al.* (2004) são os mais utilizados quando a massa muscular é estimada por BIA.

Com o passar dos anos e a partir das novas evidências científicas, houve um movimento ao redor do mundo onde diferentes pesquisadores começaram a se reunir e a formar grupos de trabalho e pesquisa sobre sarcopenia. Destacam-se neste quesito alguns grupos de estudo e pesquisa⁷:

- a) inicialmente dois grupos especiais de trabalho que foram criados dentro da Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo (MUSCARITOLI *et al.*, 2010): o Grupo Especial de Trabalho em caquexia-anorexia em doenças crônicas que causam perda de peso⁸, criado em 2005 com o objetivo de desenvolver e difundir conhecimento sobre os aspectos básicos e clínicos da caquexia e anorexia, e o Grupo Especial de Trabalho em nutrição geriátrica⁹, criado em 2006 para focar nos distúrbios nutricionais de relevância específica para idosos (considerando que havia-se o entendimento de que a sarcopenia era um distúrbio associado somente à idade). Assim, estes dois grupos especiais de trabalho juntaram forças para publicar em 2010 um posicionamento oficial da Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo sobre sarcopenia e caquexia;
- b) seguidamente, um grupo de trabalho que foi criado dentro da Sociedade de Medicina Geriátrica da União Européia: o Grupo de Trabalho Europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas¹⁰ (que será referido a partir daqui como EWGSOP1), se reuniu pela primeira vez em janeiro de 2009 para desenvolver uma definição

⁷ Considerando-se a novidade da temática e a escassez de publicações em português, nos casos onde não há uma tradução comumente utilizada dos nomes das instituições e dos grupos aqui citados, a tradução para o português foi feita pelo próprio autor.

⁸ *Special Interest Group on cachexia-anorexia in chronic wasting diseases.*

⁹ *Special Interest Group nutrition in geriatrics.*

¹⁰ *European Working Group on Sarcopenia in Older People.*

operacional e critérios para o diagnóstico da sarcopenia a serem usados tanto na prática clínica como em estudos de pesquisa. Este grupo de trabalho contou ainda com representantes de três outras organizações científicas da Europa (Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo, Academia Internacional de Nutrição e Envelhecimento, e Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria da Região Européia), que se uniram para publicar em 2010 um consenso europeu de definição e diagnóstico da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010);

- c) ainda em novembro de 2009, diferentes cientistas e geriatras se reuniram para formar o Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia, que teve o objetivo de chegar a uma definição consensual sobre o tema. Este grupo não esteve afiliado a nenhuma organização científica e publicou em 2011 um consenso de definição de sarcopenia (FIELDING *et al.*, 2011).

O trabalho dos grupos de estudo e pesquisa aqui citados tiveram um ponto em comum, onde foi reconhecida a importância de se avaliar a função muscular (força muscular e/ou função física) juntamente com a quantificação da massa muscular para o diagnóstico da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Assim, a sarcopenia passou a ser definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.

Além da mudança na definição operacional de sarcopenia, o trabalho destes grupos de estudo e pesquisa foi de enorme relevância por ter sistematizado o diagnóstico da sarcopenia, aumentando assim a conscientização e o entendimento sobre o tema. Este aumento na conscientização e entendimento promoveu também um aumento no número de pessoas interessadas em pesquisar sobre sarcopenia. Como resultado, muitos aspectos da ligação entre uma condição patológica do músculo esquelético e desfechos desfavoráveis à saúde têm sido identificados e são melhor compreendidos nos dias de hoje. Existem evidências recentes da literatura demonstrando que a força muscular apresenta maior associação com desfechos desfavoráveis de saúde (por exemplo, quedas em idosos, mortalidade, risco de hospitalização, dentre outros) do que a massa muscular (LEONG *et al.*, 2015; MENANT *et al.*, 2017; SCHAAP; KOSTER; VISSER, 2013). Por exemplo, Leong *et al.* (2015) analisaram dados de 139.691 indivíduos incluídos no estudo *Prospective*

Urban Rural Epidemiology Study e encontraram que a força de preensão manual estava inversamente associada à mortalidade por todas as causas; a força de preensão manual também foi um melhor preditor de mortalidade por doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas do que a pressão arterial sistólica. Além disso, para comparar medidas de força muscular e massa muscular, Menant *et al.* (2017) investigaram se diferentes definições operacionais de sarcopenia eram capazes de prever resultados funcionais e de saúde em 419 indivíduos idosos (idade média 81,2±4,5 anos, 49% mulheres); estes autores concluíram que uma simples avaliação da força dos membros inferiores era tão eficaz para prever o equilíbrio, mobilidade funcional e quedas em idosos quanto medidas mais caras e demoradas da quantidade de massa muscular. Da mesma forma, Schaap *et al.* (2013) encontraram que baixa força muscular esteve associada ao declínio funcional, e esse resultado não foi observado para baixa massa muscular.

Considerando os dados apresentados acima, o EWGSOP1 se reuniu novamente em fevereiro de 2018 para identificar a necessidade de se atualizar a definição e a maneira de se diagnosticar sarcopenia proposta por este grupo de estudos. Este encontro contou com a presença dos membros originais do EWGSOP1 e de outros pesquisadores relevantes da Europa. Assim, esse novo grupo (que será referido a partir daqui como EWGSOP2) publicou em 2019 uma atualização do consenso europeu de definição e diagnóstico da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Dentre outros quesitos, houve a proposição de uma nova definição operacional de sarcopenia, que inclui baixa força muscular como desfecho primário para o diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Neste sentido, a sarcopenia passa a ser definida operacionalmente como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular.

Espera-se com a publicação deste consenso revisado que seja facilitada a identificação imediata de sarcopenia na prática clínica. Entretanto, a utilização desta nova definição operacional parece influenciar a prevalência de sarcopenia observada em idosos, onde a adoção do EWGSOP2 produziria uma menor prevalência de sarcopenia (PHU *et al.*, 2019; REISS *et al.*, 2019). Phu *et al.* (2019) compararam a diferença no diagnóstico de sarcopenia entre o EWGSOP1 e o EWGSOP2, e também a concordância entre os diferentes testes alternativos propostos pelo EWGSOP2 para se diagnosticar sarcopenia. O estudo incluiu 228 sujeitos com 65 anos de idade ou mais, e foi encontrado que a prevalência de

sarcopenia variou dependendo da definição operacional adotada. Além disso, foram encontradas concordâncias baixas a moderadas entre o diagnóstico da sarcopenia usando o EWGSOP1 e o EWGSOP2, e entre os diferentes testes propostos pelo EWGSOP2. Reiss *et al.* (2019) também compararam a diferença no diagnóstico de sarcopenia entre o EWGSOP1 e o EWGSOP2, em um estudo que incluiu 144 idosos. Estes autores também observaram baixa concordância entre as duas definições operacionais, onde a prevalência de sarcopenia foi maior ao se utilizar o EWGSOP1. Contudo, ainda não sabemos o impacto que essa alteração terá na prevalência de sarcopenia entre diferentes populações clínicas.

Apesar da tendência de se incorporar medidas de função muscular no diagnóstico da sarcopenia, existem críticas a esta proposição. Dawson-Hughes e Bischoff-Ferrari (2016) encontraram que, em uma dada prevalência de sarcopenia de cerca de 11%, o IMMA isoladamente foi um preditor significativo de quedas, mas o mesmo resultado não foi encontrado para o IMMA associado com força de preensão manual e/ou velocidade da marcha. Além disso, estes autores se apoiam nas evidências de que definições operacionais de sarcopenia que empregam massa muscular em associação com função muscular produzem menor prevalência de sarcopenia e alta variação em comparação com definições operacionais que empregam apenas massa muscular. A partir disso, esses autores sugerem que o IMMA isoladamente deva ser usado para definir operacionalmente a sarcopenia (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016). A observação de baixas prevalências limitaria a oportunidade de identificação e aplicação precoce de estratégias de prevenção, além de apresentar desafios no desenvolvimento de estratégias eficazes para reduzir sarcopenia. Por fim, os potenciais benefícios gerados pela incorporação de medidas de função muscular não seriam maiores que as dificuldades geradas. As medidas funcionais aumentam consideravelmente a variabilidade dos resultados e são mais difíceis de padronizar do que as medidas de massa muscular apendicular obtidas utilizando o DEXA. Embora as definições operacionais propostas recentemente incorporem medidas funcionais, são necessárias mais pesquisas sobre esse tópico.

Em suma, a sarcopenia possui atualmente três diferentes definições operacionais sugeridas ao longo dos anos (importante ressaltar que não há um consenso sobre uma definição-padrão, e observa-se na literatura estudos recentes publicados com as diferentes definições operacionais):

- a) sarcopenia como baixa massa muscular (definição introduzida em 1989 por Irwin Rosenberg (ROSENBERG, 1989));
- b) sarcopenia como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular (definição introduzida em 2010/2011 a partir dos consensos de três diferentes grupos de trabalho sobre sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; FIELDING *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010));
- c) sarcopenia como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular (definição introduzida em 2019 pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019)).

2.2.2 Diagnóstico da Sarcopenia

Seguindo a evolução da definição operacional de sarcopenia, a maneira de se diagnosticá-la foi se alterando ao longo dos anos. Entretanto, percebemos uma falta de consenso sobre a melhor maneira de se diagnosticar sarcopenia. Além disso, alguns estudos recentes ainda realizam o diagnóstico da sarcopenia baseado somente na quantidade de massa muscular, embora existam diferentes propostas na literatura que incorporam medidas de força e função muscular no diagnóstico da sarcopenia. Assim, abordaremos aqui as maneiras de se diagnosticar sarcopenia divididas entre as diferentes definições operacionais propostas.

2.2.2.1 Sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular

A maior variabilidade existente dentre as diversas formas de se diagnosticar sarcopenia é observada quando o diagnóstico baseia-se na definição operacional de baixa massa muscular. Encontra-se na literatura estudos calculando a massa muscular a partir de diferentes variáveis, como por exemplo:

- a) massa muscular apendicular absoluta (STUDENSKI *et al.*, 2014);
- b) massa muscular total corrigida pela estatura (JANSSEN *et al.*, 2004);
- c) massa muscular apendicular corrigida pela estatura

- (BAUMGARTNER *et al.*, 1998);
- d) massa muscular apendicular corrigida pelo índice de massa corporal (IMC) (STUDENSKI *et al.*, 2014);
 - e) massa muscular apendicular corrigida pela estatura e pela massa gorda (valores residuais) (NEWMAN *et al.*, 2003);
 - f) massa muscular total relativa (MM/massa x 100) (JANSSEN, IAN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002).

Além disso, para cada uma destas variáveis, cada estudo individual utiliza pontos de corte diferentes ao determinar baixa massa muscular. Isto ocorre porque a quantidade de massa muscular varia de acordo com a etnia dos sujeitos (GALLAGHER *et al.*, 1997; HALDAR; CHIA; HENRY, 2015; SILVA *et al.*, 2010; TIAN *et al.*, 2016). Por exemplo, Gallagher *et al.* (1997) estudaram 136 homens e 148 mulheres, e encontraram que sujeitos afro-americanos possuem maiores quantidades de massa muscular apendicular do que sujeitos caucasianos após ajustes por estatura, massa corporal e idade. Também Silva *et al.* (2010) estudaram 468 homens e 1.280 mulheres adultas (≥ 18 anos), e encontraram que sujeitos afro-americanos possuíam maiores quantidades de massa muscular esquelética, seguidos por sujeitos brancos, hispânicos e asiáticos. Além disso, estes autores analisaram o padrão da perda de massa muscular ocorrida com a idade. Dentre sujeitos do sexo feminino, as mulheres afro-americanas apresentaram maior declínio de massa muscular com o envelhecimento, enquanto que mulheres hispânicas apresentaram menor declínio. Já dentre sujeitos do sexo masculino, os homens hispânicos apresentaram maior declínio de massa muscular com o envelhecimento, seguido por afro-americanos e asiáticos. Assim, há diferentes estudos publicados envolvendo sujeitos de diferentes etnias, sugerindo pontos de corte para se determinar baixa massa muscular. Ao se procurar na literatura por referências propondo pontos de corte para se determinar baixa massa muscular, autores de pesquisas sobre prevalência de sarcopenia devem utilizar estudos que envolveram sujeitos de etnia similar a dos sujeitos que se pretende analisar.

Como a maioria dos estudos publicados sobre prevalência de sarcopenia envolvem sujeitos caucasianos ou hispânicos, as principais referências que observamos como ponto de corte para se diagnosticar baixa massa muscular são os estudos publicados por Baumgartner *et al.* (1998) quando a massa muscular é estimada por DEXA, ou Janssen *et al.* (2004) quando a massa muscular é estimada

por BIA. Para a população asiática, há diferentes pontos de corte sugeridos no Consenso Asiático de Sarcopenia (CHEN *et al.*, 2014). Já para a população africana, observamos somente um estudo propondo pontos de corte específicos para se diagnosticar baixa massa muscular em mulheres (KRUGER *et al.*, 2015), enquanto outros estudos publicados recentemente aplicam os mesmos pontos de corte utilizados para populações não-africanas (ZENGIN *et al.*, 2018). Pontos de corte específicos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais referências utilizadas no diagnóstico da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular.

Referência	Método	Pontos de corte	
		Homens	Mulheres
Baumgartner <i>et al.</i> (1998): hispânicos e brancos não-hispânicos	DEXA (IMMA)	<7,26 kg/m ²	<5,45 kg/m ²
Janssen <i>et al.</i> (2004): não hispânicos brancos e negros, e mexicano-americanos	BIA (IMM)	≤10,75 kg/m ²	≤6,75 kg/m ²

Fonte: Baumgartner *et al.* (1998) e Janssen *et al.* (2004).

Notas: DEXA=Densitometria Radiológica de Dupla Energia. BIA=Bioimpedância elétrica. IMMA=Índice de Massa Muscular Apendicular. IMM=Índice de Massa Muscular Total. Diferentes pontos de corte são sugeridos para a população asiática, publicados no Consenso Asiático de Sarcopenia (CHEN *et al.*, 2014), e para mulheres africanas (KRUGER *et al.*, 2015).

2.2.2.2 Sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular

A proposta de se diagnosticar sarcopenia a partir da baixa massa muscular em associação com baixa função muscular foi sugerida por três diferentes grupos de estudo e pesquisa, em artigos publicados entre os anos de 2010 e 2011 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; FIELDING *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010).

Observa-se que as propostas da Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo (MUSCARITOLI *et al.*, 2010) e do Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia (FIELDING *et al.*, 2011) se assemelham, pois não classificam a sarcopenia em diferentes estágios (Tabela 2). Além disso, propõem somente a avaliação da quantidade de massa muscular em associação ao teste de velocidade da marcha (Tabela 3). As diferenças entre eles são os pontos de corte sugeridos para o teste de velocidade da marcha e o método sugerido para se avaliar

a quantidade de massa muscular (Tabela 4).

Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.

	ESPEN	EWGSOP1	IWGS
Pré sarcopenia	-	Baixa massa muscular	-
Sarcopenia	Baixa massa muscular + Baixa função muscular	Baixa massa muscular + Baixa força OU baixa função muscular	Baixa massa muscular + Baixa função muscular
Sarcopenia severa	-	Baixa massa muscular + Baixa força + Baixa função muscular	-

Fonte: Muscaritoli *et al.* (2010), Cruz-Jentoft *et al.* (2010) e Fielding *et al.* (2011).

Notas: ESPEN=Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*). EWGSOP1=Grupo de Trabalho Europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*). IWGS=Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia (*International Working Group on Sarcopenia*).

Já a proposta do EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) se aparenta um pouco mais completa, na medida em que divide a sarcopenia em estágios a partir dos componentes que estão diminuídos, tendo a quantidade de massa muscular como fator primário (Tabela 2). A pré-sarcopenia é caracterizada por baixa massa muscular, a sarcopenia é caracterizada por baixa massa muscular mais baixa força muscular ou baixo desempenho físico, e a sarcopenia grave é identificada quando todos os três critérios são atendidos (baixa massa muscular, baixa força muscular e baixo desempenho físico). Além disso, há a proposição de diferentes testes (Tabela 3) e pontos de corte (Tabela 4) para cada componente, facilitando muitas vezes o avaliador que não possui a possibilidade de realizar algum

teste/avaliação específico (por exemplo, uma pessoa que possui a BIA à disposição mas não tem acesso ao DEXA). Entre os diferentes consensos e definições operacionais de sarcopenia publicados, observamos que o EWGSOP1 tornou-se o mais utilizado nos últimos 10 anos.

Tabela 3 – Testes e medidas recomendados para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.

	ESPEN	EWGSOP1	IWGS
Massa muscular	BIA (SMM/massa x 100)	DEXA (IMMA) ou BIA (IMM)	DEXA (IMMA)
Força muscular	-	Preensão manual	-
Função muscular	Velocidade da marcha (pode ser substituído por um dos testes já estabelecidos utilizados localmente como parte da avaliação geriátrica)	SPPB ou velocidade da marcha	Velocidade da marcha (sarcopenia deve ainda ser considerada em pacientes acamados, em pacientes que não deambulam e pacientes que não conseguem se levantar da cadeira sozinhos)

Fonte: Muscaritoli *et al.* (2010), Cruz-Jentoft *et al.* (2010) e Fielding *et al.* (2011).

Notas: ESPEN=Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*). EWGSOP1=Grupo de Trabalho Europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*). IWGS=Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia (*International Working Group on Sarcopenia*). DEXA=Densitometria Radiológica de Dupla Energia. BIA=Bioimpedância elétrica. SMM=Massa muscular total. IMMA=Índice de Massa Muscular Apendicular. IMM=Índice de Massa Muscular Total. SPPB=Bateria curta de testes de desempenho físico (*Short Physical Performance Battery*). O EWGSOP1 recomenda diferentes testes para a avaliação da massa muscular, força muscular e função muscular, mas citamos aqui somente os testes nos quais são recomendados pontos de corte específicos.

Outro ponto interessante do EWGSOP1 é a proposta de um algoritmo para se diagnosticar sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). A partir deste

algoritmo, a sarcopenia deve ser avaliada em sujeitos com 65 anos de idade ou mais, ou em indivíduos jovens que apresentem o risco de sarcopenia. Nestes casos, inicia-se com a avaliação da velocidade da marcha. Caso a velocidade da marcha não esteja alterada, prossegue-se com a avaliação da força de preensão manual. Caso a velocidade da marcha ou a força de preensão estejam diminuídas, avalia-se a quantidade de massa muscular.

Tabela 4 – Pontos de corte sugeridos para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular em associação com baixa função muscular.

	ESPEN	EWGSOP1	IWGS
<i>Massa muscular</i>			
DEXA (IMMA)	-	H: <7,26 kg/m ² M: <5,45 kg/m ²	H: <7,23 kg/m ² M: <5,67 kg/m ²
BIA	H: ≤37% M: ≤27,6% Obs.: SMM/massa x 100	H: ≤10,75 kg/m ² M: ≤6,75 kg/m ² Obs.: IMM	-
<i>Força muscular</i>			
Preensão manual	-	H: <30 kg M: <20 kg	-
<i>Função muscular</i>			
Marcha (4 m)	<0,8 m/s	<0,8 m/s	<1 m/s
SPPB	-	≤8 pontos	-

Fonte: Muscaritoli *et al.* (2010), Cruz-Jentoft *et al.* (2010) e Fielding *et al.* (2011).

Notas: ESPEN=Sociedade Européia para Nutrição Clínica e Metabolismo (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*). EWGSOP1=Grupo de Trabalho Europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*). IWGS=Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia (*International Working Group on Sarcopenia*). DEXA=Densitometria Radiológica de Dupla Energia. BIA=Bioimpedância elétrica. SMM=Massa muscular total. IMMA=Índice de Massa Muscular Apendicular. IMM=Índice de Massa Muscular Total. SPPB=Bateria curta de testes de desempenho físico (*Short Physical Performance Battery*). H=Homens. M=Mulheres. O EWGSOP1 recomenda diferentes pontos de corte para cada teste/método, baseado em diferentes referências; citamos aqui os pontos de corte que observamos ser os mais utilizados na literatura. Diferentes pontos de corte são sugeridos para a população asiática, publicados no Consenso Asiático de Sarcopenia (CHEN *et al.*, 2014).

2.2.2.3 Sarcopenia definida operacionalmente como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular

A proposta de se diagnosticar sarcopenia utilizando a força muscular como parâmetro primário foi recentemente publicada pelo EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). De acordo com este novo consenso, a sarcopenia é provável (pré-sarcopenia) quando apenas baixa força muscular é detectada. O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa massa muscular e a sarcopenia grave é considerada na presença de sarcopenia juntamente com baixo desempenho físico. Outra mudança foi a sugestão de dois testes para se avaliar a força muscular: o já consagrado teste de preensão manual e o teste de levantar da cadeira cinco vezes. Além disso, o EWGSOP2 recomenda diferentes pontos de corte para o diagnóstico de baixa massa muscular e baixa força muscular (Tabela 5).

Tabela 5 – Pontos de corte sugeridos para o diagnóstico de cada componente da sarcopenia definida operacionalmente como baixa força muscular em associação com baixa massa muscular.

	Homens	Mulheres
<i>Força muscular</i>		
Preensão manual	<27 kg	<16 kg
Levantar da cadeira	>15 segundos para 5 repetições	
<i>Massa muscular</i>		
MMA	<20 kg	<15 kg
IMMA	<7 kg/m ²	<5,5 kg/m ²
<i>Função muscular</i>		
Marcha (4 m)	≤0,8 m/s	
SPPB	≤8 pontos	
TUG	≥20 segundos	
Caminhada (400 m)	≥6 minutos	

Fonte: Cruz-Jentoft *et al.* (2019).

Notas: MMA=Massa Muscular Apendicular. IMMA=Índice de Massa Muscular Apendicular. SPPB=Bateria curta de testes de desempenho físico (*Short Physical Performance Battery*). TUG=Teste de sentar e caminhar cronometrado (*Timed up and go test*).

De forma similar ao EWGSOP1, o EWGSOP2 ainda propõe um

algoritmo a ser seguido no diagnóstico da sarcopenia, baseado no que os autores denominam de “Observação-Avaliação-Confirmação-Severidade”¹¹ (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). A partir deste algoritmo, o sujeito é referido para avaliação de força se há uma suspeita clínica inicial de sarcopenia ou a partir da aplicação do SARC-F, que é um questionário com itens que refletem mudanças no estado de saúde associadas às consequências da sarcopenia (MALMSTROM *et al.*, 2016). Caso a observação inicial seja positiva para a presença de sarcopenia, o sujeito passa por avaliações de força muscular. Caso a força muscular esteja diminuída, o sujeito é considerado com “sarcopenia provável”, e passa pela confirmação a partir do diagnóstico da quantidade de massa muscular. Por fim, caso a sarcopenia seja confirmada, a severidade da sarcopenia é avaliada a partir de testes de desempenho físico.

2.3 SARCOPENIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Apesar dos benefícios promovidos pela TARV, existem na literatura relatos de que as PVHIV possuem menos massa e força muscular do que pessoas sem HIV, embora apresentem supressão viral (GOMES-NETO *et al.*, 2018; LAN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017; RICHERT *et al.*, 2011; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014). Os casos de atrofia muscular, perda de peso e redução da força em PVHIV são resultado tanto da infecção pelo HIV quanto do uso da TARV, e estão associados a quadros de limitação ao exercício, incapacidade funcional, redução da qualidade de vida, comprometimento da função imunológica e diminuição do tempo de sobrevivência nesta população (BRITO *et al.*, 2010; KOTLER *et al.*, 1989; NEGIN *et al.*, 2012; PALERMO, 2003; RASO *et al.*, 2013; REES *et al.*, 2014; RICHERT *et al.*, 2011; ROUBENOFF, 2000; VAN AS *et al.*, 2009; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014; YAHIAOUI; MCGOUGH; VOSS, 2012). Alguns estudos encontraram alta prevalência de baixos níveis de força. Van As *et al.* (2009), por exemplo, analisaram 45 PVHIV e relatam que 27% da amostra disse apresentar problemas relacionados ao sistema neuromuscular, mais especificamente a força muscular. Já Richert *et al.* (2011), ao analisarem 324 sujeitos, encontraram que um em cada dois deles possuía baixo desempenho em testes que avaliaram a força de membros inferiores. Também Gomes-Neto *et al.* (2018) demonstraram através de

¹¹ Find-Assess-Confirm-Severity.

uma revisão sistemática envolvendo 30 estudos que a força muscular é reduzida em PVHIV quando comparadas a pessoas sem HIV.

Também há relatos na literatura de diferenças entre os sexos em relação à força e massa muscular, indicando que a massa e força muscular são mais prejudicadas nos homens do que nas mulheres vivendo com HIV. Por exemplo, algumas pesquisas com sujeitos do sexo feminino não encontraram baixos níveis de força, desempenho e massa corporal magra em PVHIV. Kinsey *et al.* (2007), ao submeterem dez mulheres vivendo com HIV em uso de TARV a um protocolo submáximo em cicloergômetro, avaliação isocinética de membros inferiores e teste de força de preensão manual, encontraram que a capacidade aeróbica e a força muscular não apresentaram diferença estatística quando comparado a grupo controle. Terzian *et al.* (2009) compararam 1206 mulheres vivendo com HIV a outras 573 sem HIV, e concluíram que as mulheres vivendo com HIV com o sistema imune intacto e sem histórico clínico de AIDS não apresentaram diferenças em relação a testes de velocidade, força e índice de fragilidade. Oliveira *et al.* (2017) compararam a força muscular entre 44 PVHIV e 25 pessoas sem HIV, e observaram que a força dinâmica e isocinética estava diminuída em homens vivendo com HIV, mas não nas mulheres. Por fim, em outro estudo mais robusto, Yarasheski *et al.* (2011) avaliaram a quantidade de massa muscular em 399 PVHIV e 204 pessoas sem HIV em dois momentos: um momento inicial e posteriormente cinco anos mais tarde. Estes autores encontraram que, nos dois momentos de avaliação, a massa muscular era menor nos homens vivendo com HIV quando comparados com controles, enquanto as mulheres que viviam com HIV apresentavam massa muscular um pouco maior que controles. Todos estes achados indicam que homens e mulheres parecem reagir de forma diferenciada à infecção pelo HIV e ao uso de TARV, experimentando diferentes efeitos adversos devido aos diferentes metabolismos.

Apesar de grande parte dos baixos níveis de força nas PVHIV ser explicada pela perda de massa muscular, alguns estudos encontraram baixos níveis de força, mas não baixa quantidade de massa muscular. Scott *et al.* (2007), ao estudarem 27 homens vivendo com HIV usuários da TARV, testaram os músculos dorsiflexores do tornozelo e extensores da coxa quanto à força em um dinamômetro isocinético e quanto à ativação muscular com um eletromiógrafo durante o teste de força, juntamente com a realização de tomografia computadorizada para avaliação da área de secção transversa destes grupos musculares. O principal achado do estudo

foi que aproximadamente 40% da amostra apresentou prejuízo na ativação dos músculos extensores do joelho, e esse déficit estava associado a menores valores de força, apesar de não haver diferença na área de secção transversa do músculo. Os autores concluem o trabalho dizendo que a ativação central prejudicada afeta uma grande proporção de PVHA, sendo relativa ao grupo muscular avaliado, e os sujeitos com menor ativação apresentam menores valores de força.

Embora estudos tenham relatado redução da massa e força muscular entre as PVHIV, existem poucos estudos examinando a presença de sarcopenia nessa população. Entretanto, os poucos autores que se dispuseram a pesquisar sobre este tema demonstraram uma presença aumentada de sarcopenia nas PVHIV (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018). Esse tópico é relevante porque o HIV não é historicamente considerado uma doença relacionada à sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019; FIELDING *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010). Apesar de existirem alguns estudos isolados, falta um estudo de revisão que sintetize estes resultados e determine a prevalência de sarcopenia entre as PVHIV.

Mesmo assim, a sarcopenia parece ser preocupante entre as PVHIV. Considerando as diferentes causas da sarcopenia (envelhecimento, presença de doenças sistêmicas, inatividade física e ingestão inadequada de energia ou proteína), observa-se na literatura que todos esses fatores estão prejudicados nas PVHIV. Juntamente com o aumento da expectativa de vida, há uma alta prevalência de outras doenças sistêmicas nesta população, como cânceres não relacionados à AIDS e doenças cardiovasculares e hepáticas (EYAWO *et al.*, 2017). Além disso, as PVHIV apresentam níveis mais altos de biomarcadores inflamatórios quando comparadas às pessoas sem HIV. Esses marcadores inflamatórios circulantes têm sido associados ao desenvolvimento de resistência à insulina, complicações metabólicas e fragilidade nas PVHIV (BOURGI; WANJALLA; KOETHE, 2018; FUKUI; PIGGOTT; ERLANDSON, 2018).

A inatividade física e a insegurança alimentar também são preocupantes nessa população, aumentando o risco de sarcopenia e outras condições. Estudos observaram que de forma geral, as PVHIV são insuficientemente ativas fisicamente com base em recomendações internacionais (VANCAMPFORT *et al.*, 2018) e que o tempo que as PVHIV passam em comportamento sedentário está entre os níveis mais altos relatados na literatura (VANCAMPFORT *et al.*, 2017). Além disso, a insegurança alimentar e a desnutrição são altamente prevalentes em

contextos de menor nível econômico (BENZEKRI *et al.*, 2015; DEROSE *et al.*, 2017), como é o caso da grande maioria das PVHIV atendidos pelo Sistema Único de Saúde, levando a uma pior resposta virológica e a um tratamento menos eficaz (ANEMA *et al.*, 2009).

Outro ponto importante é que há uma teoria do envelhecimento prematuro e acelerado entre as PVHIV. (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2013). Esta ideia é defendida por diferentes autores e seria causada por estímulo viral persistente (mesmo em casos onde o vírus esteja indetectável no sangue, mas adormecido em reservatórios específicos), inflamação persistente, e efeitos adversos da TARV. Conforme já abordado, apesar dos benefícios da TARV, comorbidades importantes que aumentam com a idade (por exemplo, diabetes, doença cardiovascular, câncer, doença hepática e comprometimento neurocognitivo) são mais prevalentes nas PVHIV do que nas pessoas sem HIV em todas as idades. Além disso, síndromes geriátricas, como quedas, sarcopenia e fragilidade, ocorrem mais cedo nas PVHIV (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014). Dado esse envelhecimento prematuro, as PVHIV experimentam comorbidades associadas ao envelhecimento (tal como sarcopenia), mais cedo do que as pessoas sem HIV. Considera-se que, aos 50 anos de idade, o metabolismo de uma PVHIV seja comparado ao de uma pessoa sem HIV com 65 anos de idade, experimentando as mesmas comorbidades que idosos na população em geral (CAPEAU, 2011). Assim, estudos envolvendo PVHIV tem considerado sujeitos com 50 anos ou mais como idosos.

3 MÉTODOS

Apresentamos a seguir os métodos e procedimentos pertinentes aos três estudos que serão descritos nos resultados desta tese: um estudo de revisão e dois estudos observacionais. Na revisão sistemática sintetizamos dados de prevalência de sarcopenia reportados na literatura com o objetivo de se estabelecer uma prevalência geral de sarcopenia em PVHIV, além de descrever os moderadores de sarcopenia observados nesta população. Na sequência, apresentamos dois estudos observacionais realizados com 213 PVHIV, relacionados à presença de sarcopenia nestes participantes. É importante observar que a literatura (e também nossa própria metanálise) demonstra que essa população apresenta uma prevalência mais alta de sarcopenia do que as pessoas sem HIV, além de apresentar diferentes fatores de risco tradicionais e também relacionados ao HIV que contribuem para o desenvolvimento da sarcopenia (AZIZ *et al.*, 2018; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014). No primeiro estudo observacional, avaliamos a presença de sarcopenia nas PVHIV usando as definições operacionais do EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) e EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), de forma a analisar a concordância entre o diagnóstico da sarcopenia obtido a partir destas duas definições operacionais. Estas duas definições foram escolhidas pelo fato de que tem se observado na literatura que o EWGSOP1 é a definição mais utilizada para o diagnóstico da sarcopenia desde a sua publicação em 2010. Embora tenha sido publicada uma atualização desta definição em 2019 (EWGSOP2), ainda não há estudos utilizando o EWGSOP2 para diagnosticar sarcopenia em PVHIV. No segundo estudo observacional, determinamos os principais moderadores de sarcopenia em PVHIV utilizando o EWGSOP1 e a definição operacional que considera somente a massa muscular.

3.1 PROCEDIMENTOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

3.1.1 Caracterização do Estudo

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (STROUP *et al.*, 2000) e com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

(PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009). O estudo foi registrado previamente no repositório *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>; CRD42019131449; ANEXO B).

3.1.2 Estratégia de Busca

As bases de dados PubMed, Embase, Cinahl e Scielo foram pesquisadas por artigos escritos em inglês, de 1 de janeiro de 1984 (desde que o vírus HIV foi isolado) até 1 de agosto de 2019. Os termos "HIV" E "Sarcopenia" foram utilizados no título, resumo e nos termos de indexação. Pesquisas complementares nas referências dos artigos incluídos e na rede ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) foram realizadas manualmente.

3.1.3 Seleção dos Estudos e Critérios de Inclusão

Após análise cuidadosa por dois pesquisadores independentes, os artigos identificados foram incluídos na revisão se satisfizessem os seguintes critérios:

- a) inclusão de adultos vivendo com HIV;
- d) avaliação da sarcopenia usando uma definição operacional padronizada dessa síndrome (com testes/medidas específicos e pontos de corte);
- e) estudos de intervenção ou observacionais conduzidos em qualquer ambiente com ou sem um grupo controle saudável;
- f) publicado em um periódico após revisão por pares.

Após a triagem e avaliação dos estudos, foram excluídos os resumos de congressos e conferências, os estudos que não determinaram sarcopenia (mesmo que usassem o termo "sarcopenia" no título ou resumo), e os estudos que usaram antropometria para estimar a massa muscular (devido ao elevado erro técnico associado a esta medida).

3.1.4 Extração dos Dados

Um pesquisador extraiu os dados utilizando um formulário predeterminado, que foi posteriormente validado por um segundo pesquisador. Para

todos os artigos incluídos na revisão, foram extraídos os seguintes dados:

- a) primeiro autor;
- b) ano de publicação;
- c) país e local de realização;
- d) desenho do estudo;
- e) número de sujeitos incluídos;
- f) critérios de inclusão dos participantes;
- g) características dos participantes;
- h) método utilizado para determinar sarcopenia;
- i) prevalência de sarcopenia;
- j) se o desfecho primário do estudo era ou não investigar sarcopenia.

3.1.5 Análise da Qualidade dos Estudos

A qualidade dos estudos incluídos nas análises foi avaliada por meio de um instrumento de avaliação padrão (LONEY *et al.*, 1998), composto por oito questões relacionadas à validade dos métodos de estudos, além de interpretações e aplicabilidade dos resultados. Cada estudo recebeu um escore de qualidade de 0 a 8 (um ponto possível para cada pergunta) com base no cumprimento dos critérios de qualidade. Os estudos foram considerados de alta qualidade quando obtiveram de 6 a 8 pontos; qualidade moderada, de 3 a 5 pontos; e baixa qualidade, de 0 a 2 pontos. A avaliação da qualidade não foi utilizada como critério para exclusão de artigos, mas como parâmetro para o estudo da heterogeneidade e análise de subgrupos.

3.1.6 Desfechos

O desfecho primário foi a prevalência de sarcopenia em PVHIV. Como a sarcopenia pode ser determinada usando diferentes definições operacionais (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016), os casos de sarcopenia foram classificados usando duas definições operacionais:

- a) baixa massa muscular isoladamente;
- b) baixa massa muscular associada à baixa função muscular.

Além disso, para serem incluídos os estudos deveriam descrever os

pontos de corte específicos usados para determinar baixa massa muscular, baixa força muscular e/ou baixa função física. O desfecho secundário foi a prevalência de sarcopenia em PVHIV em comparação com pessoas sem HIV. Os casos de sarcopenia foram classificados nas PVHIV em comparação com pessoas sem HIV, usando a mesma condição descrita no primeiro desfecho. Por fim, um total de cinco moderadores foram selecionados previamente com base em dados da literatura, e foram analisados referente sua influência na prevalência de sarcopenia: sexo, idade, IMC e características clínicas e sociodemográficas das PVHIV.

3.1.7 Análise de Moderadores

Devido ao baixo número de estudos encontrados e da pouca informação a respeito da influência do sexo, idade, IMC, características clínicas e características sociodemográficas, não foi possível realizar uma meta-regressão ou uma análise quantitativa dos moderadores. Desta forma, decidimos incluir uma síntese narrativa dos moderadores explorados em cada estudo individual.

3.1.8 Análise Estatística

Inicialmente, foi calculada a prevalência combinada de sarcopenia entre PVHIV. O viés de publicação foi investigado visualmente usando gráficos *Doi* e estatisticamente usando o índice LKF (FURUYA-KANAMORI; BARENDREGT; DOI, 2018), que está relacionado a esse gráfico; ambos são medidas alternativas ao gráfico de funil convencional e teste de regressão de Egger, respectivamente, e demonstraram sensibilidade mais alta que essas medidas quando o número de estudos é pequeno. Quando há uma preocupação prévia sobre um possível viés de publicação após a inspeção do gráfico *Doi*, um valor de LFK <-1 indica viés de publicação negativo e valor >1 indica um viés de publicação positivo. A heterogeneidade foi avaliada através da estatística I^2 e o teste *Cochrane Q* foi calculado para determinar a significância. Todas as metanálises foram consideradas como de heterogeneidade substancial ($I^2 > 50\%$) e o modelo de efeitos aleatórios foi utilizado (HIGGINS *et al.*, 2003). Além disso, a heterogeneidade entre estudos foi explorada por meio de comparações de subgrupos de variáveis categóricas (definição operacional da sarcopenia, qualidade dos estudos, renda do país e tamanho da

amostra).

Segundo, foi calculada a razão de chances para sarcopenia em PVHIV em comparação a pessoas sem HIV. Todas as análises foram realizadas com MetaXL (EpiGear, versão 5.3), que é uma ferramenta para realização de metanálise no Microsoft Excel (BARENDREGT *et al.*, 2013). Diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes.

3.2 PROCEDIMENTOS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS

3.2.1 Caracterização e Desenho do Estudo

As análises apresentadas nesta tese fazem parte do projeto de pesquisa “Análise das ações e características neuromusculares de pessoas vivendo com HIV/AIDS”, realizada no município de Londrina, Paraná. O objetivo geral do projeto é analisar diferentes parâmetros neuromusculares (força muscular, ativação neuromuscular e características morfo-bioquímicas do músculo) de PVHIV. O projeto está sendo realizado em três etapas. Inicialmente, os pacientes passam por uma anamnese e avaliação ambulatorial da composição corporal (estimada por BIA), força muscular (teste de preensão manual) e função física (*Short Physical Performance Battery*, SPPB) no próprio local de atendimento clínico destes pacientes. Posteriormente, alguns pacientes são convidados a realizar uma avaliação laboratorial na Universidade Estadual de Londrina, utilizando testes/medidas padrão-ouro para determinação da composição corporal (DEXA) e força muscular (dinamometria isocinética). No laboratório, também são coletadas amostras de sangue, dados alimentares, nível de atividade física e sinal eletromiográfico da musculatura da perna. Por fim, os pacientes que passam pela avaliação laboratorial são convidados a realizar uma biópsia muscular do vasto lateral para a determinação de parâmetros bioquímicos e morfológicos do músculo.

3.2.2 Aspectos Éticos

Esta pesquisa seguiu os princípios éticos de respeito à autonomia das pessoas, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o parecer número 2.102.138, de

06 de junho de 2017 (Anexo A). A participação dos sujeitos foi voluntária e após terem sido informados sobre todos os procedimentos e atividades a que seriam submetidos, estes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.2.3 População, Recrutamento dos Sujeitos e Amostra

A população de interesse envolve sujeitos adultos e portadores do HIV. Os principais locais de atendimento a esta população no município de Londrina (Paraná, Brasil) são o Centro Integrado de Doenças Infecciosas, de responsabilidade da Secretaria de Saúde do município, e o Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina, que juntos atendem cerca de 5.000 sujeitos com estas características. Os critérios de inclusão no estudo foram:

- a) ser portador do vírus HIV;
- b) possuir 18 anos de idade ou mais no momento da avaliação;
- c) possuir capacidade cognitiva e física para entender e realizar os testes propostos;

Durante o período de abril/2018 até dezembro/2018, membros do projeto estiveram presentes nos dois ambulatórios mencionados acima para o recrutamento dos sujeitos. O recrutamento foi realizado principalmente através de abordagem pessoal e durante o atendimento clínico dos mesmos, mas também através de cartazes e folderes. Após uma apresentação pessoal por parte dos membros do projeto, os objetivos da pesquisa eram explicados e os sujeitos eram convidados a participar. Quando o sujeito aceitava participar, procedia-se o preenchimento e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e realizava-se as coletas no próprio ambulatório.

Durante o processo de abordagem inicial, foram abordados cerca de 700 sujeitos. Destes, 276 aceitaram participar das coletas em nível ambulatorial, e todos estes sujeitos foram avaliados, tendo em vista os critérios de inclusão e independente das demais características físicas e clínicas. Após as coletas, foram excluídos os sujeitos que:

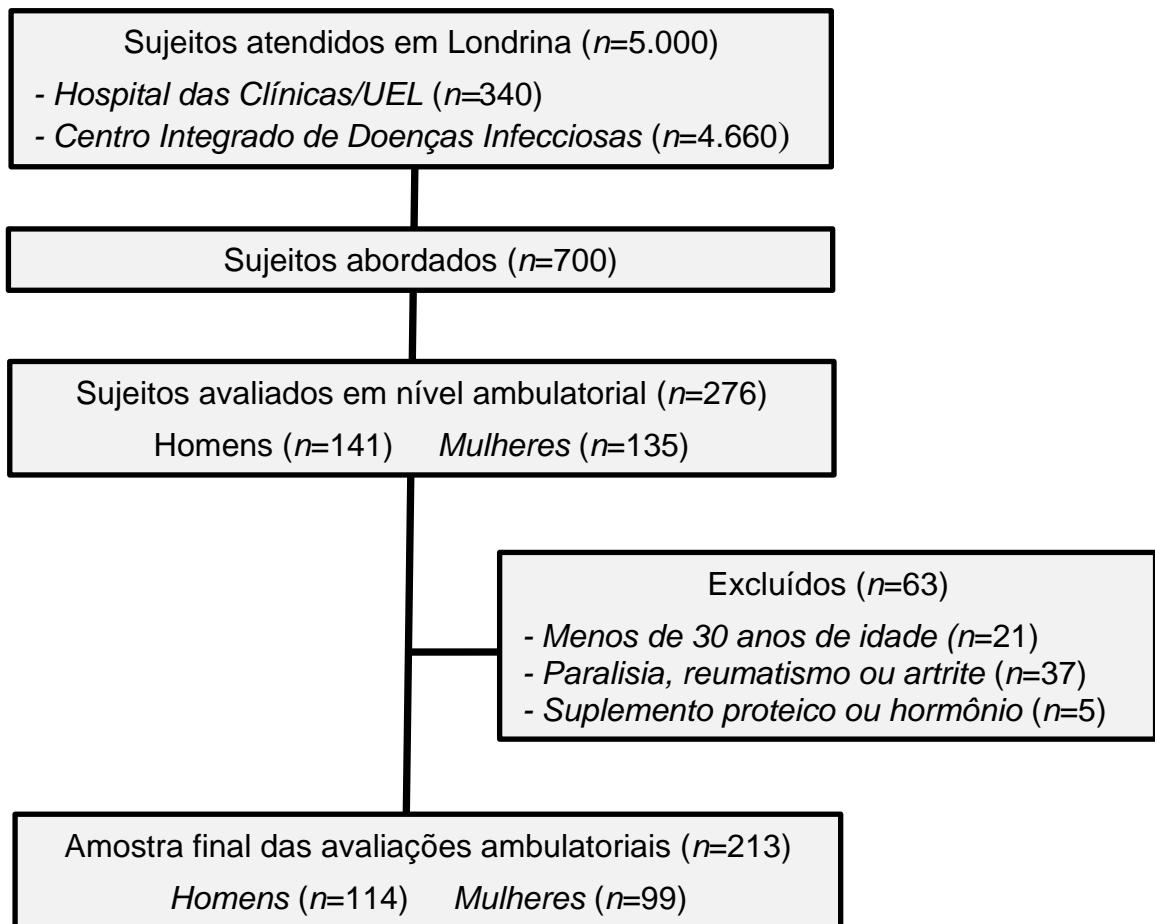
- a) possuíam menos do que 30 anos de idade ($n=21$);
- b) reportaram apresentar paralisia, reumatismo, artrite ou artrose, em alguma região do corpo que prejudicasse o desempenho nos testes propostos e/ou limitasse a realização de atividades da vida

diária ($n=37$);

- c) reportaram fazer uso de suplementos alimentares à base de proteína e/ou fármacos anabolizantes nos 12 meses anteriores à avaliação ($n=5$).

Após aplicados os critérios de exclusão, a amostra das coletas em nível ambulatorial foi composta de 213 sujeitos (114 homens e 99 mulheres; idade $49,4 \pm 9,6$ anos; IMC $25,9 \pm 5,3$ kg/m²). A figura 1 resume o processo de recrutamento e composição da amostra.

Figura 1 – Processo de recrutamento e composição da amostra.



Fonte: O próprio autor.

3.2.4 Coleta de Dados

Os dados foram coletados nos serviços de saúde em que os sujeitos eram atendidos, no mesmo momento do recrutamento. Após o convite, os sujeitos que concordaram em participar prosseguiram com a explicação e assinatura de um termo

de consentimento (Apêndice A). Em seguida, foi realizada a coleta de dados demográficos, sócio-econômicos, de saúde (auto-relatados pelo sujeito), antropométricos, de composição corporal, de força muscular e de função física. Toda a coleta de dados durou entre 15 a 25 minutos para cada paciente. Posteriormente, junto aos serviços de saúde, foi realizada análise documental para a coleta de dados clínicos e imunológicos. Todos os pacientes foram voluntários na pesquisa e não receberam qualquer tipo de compensação financeira.

Os dados foram coletados pela equipe multiprofissional do projeto, que envolvia profissionais das áreas de educação física, fisioterapia, medicina, nutrição e enfermagem. Todos os membros da equipe passaram por um treinamento prévio para padronização dos procedimentos e técnicas.

3.2.5 Dados Demográficos, Socioeconômicos, de Saúde, Clínicos e Imunológicos

Utilizando um formulário próprio e através de entrevista com os sujeitos, foram obtidos os seguintes dados:

- a) idade;
- b) raça;
- c) prática de exercícios físicos e uso de suplementos alimentares, hormônios ou anabolizantes nos 12 meses anteriores à avaliação;
- d) presença de artrite, reumatismo, paralisia ou gravidez;
- e) nível educacional;
- f) estado empregatício;
- g) estado menopausal;
- h) renda financeira;
- i) aderência à TARV;
- j) uso de cigarros;
- k) frequência do uso de bebidas alcoólicas e de drogas ilícitas nos três meses anteriores à avaliação;
- l) uso contínuo de medicações.

Através dos prontuários dos sujeitos, junto ao serviço de saúde onde os mesmos eram atendidos, foram obtidos os seguintes dados:

- a) ano de diagnóstico da infecção;
- b) medidas mais recentes de quantificação da carga viral e

- contagem do número de linfócitos TCD4+ e TCD8+;
- c) nadir de TCD4+;
 - d) ano de início do tratamento com a TARV;
 - e) composição da TARV atual.

3.2.6 Antropometria e Composição Corporal

Medidas de estatura e de massa corporal total foram obtidas de acordo com os procedimentos descritos por Gordon, Chumlea e Roche (1988). A estatura foi mensurada com o sujeito descalço, com o peso distribuído igualmente em ambos os pés, braços livres ao lado do tronco, cabeça posicionada no plano de Frankfurt, ao mesmo tempo que os calcanhares, quadril, escápula e região occipital tocavam a superfície do estadiômetro. A leitura da medida foi realizada após o indivíduo realizar apnéia, que ocorreu depois de uma inspiração profunda. A massa corporal foi avaliada com o indivíduo em pé e imóvel, no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo. Utilizou-se uma balança digital com estadiômetro da marca Urano modelo PS180, com resolução de 0,1 kg e 0,1 cm. O IMC foi estabelecido por meio da relação entre a massa corporal total (kg) e o quadrado da estatura (m²).

A composição corporal foi estimada usando um aparelho de BIA tetrapolar (BIA Analyzer, Rushford NanoElectroChemistry Company, Rushford, MN, USA) de acordo com os procedimentos descritos por Sardinha *et al.* (1998). Os sujeitos permaneceram deitados em posição supina, com os braços e pernas abduzidos em um ângulo de 45°. Após a limpeza da pele com algodão embebido em álcool, quatro eletrodos foram posicionados na superfície dorsal da mão e do pé direito. A partir dos valores de resistência obtidos pela BIA, a quantidade de massa muscular apendicular foi calculada utilizando a equação proposta por Kyle *et al.* (2003) e dividida pela estatura ao quadrado (IMMA). Além disso, a quantidade de massa muscular total foi calculada utilizando a equação proposta por Janssen *et al.* (2000) e dividida pela estatura ao quadrado (IMM).

3.2.7 Força de Preensão Manual

A força de preensão manual tem sido comumente adotada como um

indicativo da força muscular total (LEONG *et al.*, 2015) e foi avaliada utilizando um dinamômetro hidráulico de preensão manual (SH 5001, Saehan Grip, Coréia do sul). Antes do teste, o sujeito foi questionado a respeito da realização de alguma cirurgia na mão e/ou punho nos três últimos meses que antecederiam ao teste e sobre a apresentação de alguma condição que pudesse influenciar na realização do teste (por exemplo, fratura, lesão por esforços repetitivos, artrite, dentre outras). A realização de cirurgia na mão e/ou punho nos três meses antecedentes ao teste era uma condição para a não realização da avaliação .

Após as perguntas iniciais, o avaliador demonstrou ao sujeito como o teste deveria ser realizado, além de explicar o funcionamento do dinamômetro. Depois disso, os sujeitos foram posicionados sentados, com os cotovelos flexionados a 90°, e foram solicitados a realizar uma contração máxima no dinamômetro. O procedimento foi realizado com uma mão de cada vez, como forma de familiarização. Após a familiarização, o sujeito realizou duas tentativas com cada mão, de forma alternada, e o maior valor obtido com cada uma das mãos foi utilizado para análises posteriores. A variável força de preensão manual foi calculada através da média do melhor resultado de cada mão. Durante todo o tempo foi dado estímulo verbal, a fim de motivar o esforço máximo durante a realização do teste.

3.2.8 Função Física

A função física foi avaliada através da SPPB, uma bateria que envolve três testes: a) de equilíbrio estático; b) de velocidade da marcha; e c) de sentar e levantar-se da cadeira (GURALNIK *et al.*, 1994).

O teste de equilíbrio envolve o posicionamento dos pés em três posições diferentes, que devem ser mantidas por até 10 segundos:

- a) posição em pé com os pés juntos;
- b) posição em pé com um pé parcialmente à frente;
- c) posição em pé com um pé à frente.

O teste de velocidade da marcha consiste em caminhar uma distância de quatro metros, por duas vezes, sendo que o tempo mais rápido é utilizado como resultado. O teste de sentar e levantar da cadeira consiste em levantar-se completamente da cadeira, o mais rápido possível, cinco vezes seguidas, sem parar entre as repetições. O tempo que o sujeito levou para completar todas as repetições

foi anotado.

Após a realização, os testes são pontuados levando em consideração o tempo que o sujeito levou na realização de cada um, resultando na pontuação final da SPPB que pode variar entre zero e 12 pontos (GURALNIK *et al.*, 1994). A realização do teste seguiu um roteiro previamente determinado, sendo que foi utilizada a versão traduzida em português (NAKANO; DIOGO; JACOB FILHO, 2007).

3.2.9 Diagnóstico da Sarcopenia

O diagnóstico da sarcopenia foi realizado de acordo com as três definições operacionais existentes:

- a) *sarcopenia como baixa massa muscular*: foi determinada usando pontos de corte sugeridos por Janssen *et al.* (2004). O IMM foi definido como baixo quando os valores foram $\leq 10,75$ kg/m² para homens e $\leq 6,75$ kg/m² para mulheres;
- b) *sarcopenia como baixa massa muscular (como desfecho primário) e baixa função muscular*: utilizando a definição sugerida pelo EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), a pré-sarcopenia é caracterizada por baixa massa muscular; a sarcopenia é caracterizada por baixa massa muscular, mais baixa força muscular ou baixo desempenho físico; sarcopenia grave é identificada quando todos os três critérios são atendidos (baixa massa muscular, baixa força muscular e baixo desempenho físico). A baixa massa muscular pode ser identificada utilizando-se os pontos de corte de Janssen *et al.* (2004) para IMM ($\leq 10,75$ kg/m² para homens e $\leq 6,75$ kg/m² para mulheres) ou os pontos de corte de Baumgartner *et al.* (1998) para IMMA ($< 7,26$ kg/m² para homens e $\leq 5,5$ kg/m² para mulheres). A força de preensão manual foi definida como baixa quando os valores foram < 30 kg para homens e < 20 kg para mulheres, e SPPB foi definido como baixo quando a pontuação foi ≤ 8 pontos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).
- c) *sarcopenia como baixa força muscular (como desfecho primário) e baixa massa muscular*: de acordo com o EWGSOP2 (CRUZ-

JENTOFT *et al.*, 2019) , a sarcopenia é provável (pré-sarcopenia) quando apenas baixa força muscular é detectada. O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa massa muscular e a sarcopenia grave é considerada na presença de sarcopenia juntamente com baixo desempenho físico. Além disso, o EWGSOP2 recomenda diferentes pontos de corte para o diagnóstico de baixa massa muscular e baixa força muscular (Tabela 5).

3.2.10 Análise Estatística

Na análise dos dados foram adotados inicialmente procedimentos de estatística descritiva (medidas de tendência central, dispersão, frequências relativas e absolutas). Em seguida, a normalidade dos dados foi verificada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*. Nas comparações entre dois grupos, foram realizados os testes *t de Student* e *U-Mann-Whitney* para variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. O teste de Levene foi utilizado para verificar a homocedasticidade das variâncias. O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação entre variáveis categóricas e as diferenças nas tabelas de contingência. A significância adotada nas análises foi de $p < 0,05$ e todos os testes estatísticos foram realizados no programa estatístico SPSS versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

3.2.10.1 Análises específicas do artigo 2 (concordância entre consensos)

O Kappa de Cohen (k) foi usado para determinar a concordância entre as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 no diagnóstico da sarcopenia, e também para determinar a concordância entre os diferentes testes sugeridos pelo EWGSOP2 para definir baixa força muscular, baixa massa muscular e baixa função física. O Kappa de Cohen foi interpretado de acordo com Altman (1991), onde um valor menor que 0,2 foi considerado "ruim", entre 0,21 e 0,4 foi "razoável", entre 0,41 e 0,6 foi "moderado", entre 0,61 e 0,8 foi "bom" e entre 0,81 e 1,0 foi "muito bom". Além disso, a correlação de Pearson (r) foi calculada entre os diferentes testes sugeridos pelo EWGSOP2 para força muscular, massa muscular e função física. A correlação de Pearson (r) foi interpretada de acordo com Cohen (1988), onde um valor

entre 0,2 e 0,49 foi considerado “pequeno”, entre 0,5 e 0,79 foi considerado “médio” e entre 0,8 e 1,0 foi considerado “grande”.

3.2.10.2 Análises específicas do artigo 3 (prevalência e moderadores de sarcopenia)

O cálculo do tamanho da amostra realizado previamente considerou adequado uma amostra mínima de 195 indivíduos, com base em um nível de confiança de 95%, proporção de 24% e precisão de 6% (valores obtidos a partir da nossa própria metanálise, artigo 1) para uma população infinita (NAING; WINN; RUSLI, 2006).

Regressão logística multivariada foi usada para analisar a associação entre as duas definições operacionais de sarcopenia adotadas (baixa massa muscular isoladamente e EWGSOP1) com fatores sociodemográficos e relacionados ao HIV. Inicialmente, foi realizada regressão logística binária com todos os parâmetros (idade, IMC, sexo, raça, escolaridade, estado empregatício, renda mensal, tabagismo, tempo vivendo com HIV, tempo de uso da TARV, linfócitos TCD4+, razão CD4/CD8, nadir de TCD4+, carga viral do HIV, e presença de hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes). Parâmetros com $p \leq 0,2$ foram considerados no modelo final. O modelo multivariado foi ajustado para idade, sexo e IMC independentemente da significância destas variáveis no modelo binário. Os fatores incluídos no modelo final de sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular foram idade, IMC, sexo, tempo de uso de TARV e nadir de TCD4+. Os fatores incluídos no modelo final de sarcopenia definida operacionalmente como baixa massa muscular e baixa função muscular (EWGSOP1) foram idade, IMC, sexo e razão CD4/CD8.

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1 – SARCOPIENIA IN PEOPLE LIVING WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

4.1.1 Resumo

Introdução: A sarcopenia é um distúrbio progressivo e generalizado da musculatura esquelética que está associado a resultados adversos à saúde. A sarcopenia aumenta os custos de hospitalização e é um preditor de mortalidade por todas as causas entre os idosos. PVHIV sofrem mais perda de massa muscular e fraqueza do que pessoas sem HIV, apesar da supressão viral. No entanto, o HIV não tem sido considerado um fator de risco para a sarcopenia. Assim, realizamos uma revisão sistemática com metanálise para: (a) estabelecer a prevalência de sarcopenia em PVHIV, (b) comparar a prevalência de sarcopenia entre PVHIV e pessoas sem HIV e (c) investigar preditores de sarcopenia em PVHIV.

Métodos: Diferentes bases de dados foram pesquisadas usando os termos “HIV” e “Sarcopenia”. Após revisão por dois pesquisadores independentes, os artigos identificados foram incluídos se avaliaram a sarcopenia entre PVHIV usando as definições de baixa massa muscular isoladamente, ou baixa massa muscular associada à baixa função muscular. As análises foram realizadas usando MetaXL (versão 5.3).

Resultados: A prevalência de sarcopenia entre PVHIV é de 23,7% (IC 95%=17,7-30,3%; incluindo 14 estudos e um total de 2.292 participantes). Além disso, PVHIV têm 6,1 mais chances de serem sarcopênicas em comparação com pessoas sem HIV pareadas por idade, sexo e etnia. Além dos fatores de risco tradicionais da sarcopenia (idade, sexo e IMC), PVHIV com maior exposição a drogas-D (drogas associadas à toxicidade mitocondrial), tabaco e álcool, PVHIV com baixa escolaridade e baixas taxas de emprego e PVHIV com mais tempo de infecção pelo HIV são mais propensos a desenvolver sarcopenia.

Conclusão: PVHIV apresentam alta prevalência de sarcopenia e essa condição é subestimada nessa população, pois vários consensos sobre sarcopenia não consideram a infecção pelo HIV como uma doença associada à sarcopenia. Fatores de risco específicos da infecção pelo HIV também contribuem para o desenvolvimento

de sarcopenia em PVHIV.

4.1.2 Introduction

The Human Immunodeficiency Virus infection (HIV) was historically associated to loss of muscle mass, muscle strength and physical disability. Indeed, Wasting Syndrome, defined as an involuntary weight loss and/or lean tissue depletion, was a common marker of progression to AIDS before the development of antiretroviral therapy (ART) (ROUBENOFF, 2000). Importantly, ART dramatically reduced HIV-related mortality and morbidity and has been now associated to increasing body weight (GRANT *et al.*, 2016). However, even with the spread of ART use, the effects of HIV infection and/or ART on muscle mass and strength is still a topic of debate. Specifically, studies recently demonstrated that people living with HIV (PLHIV) experience more muscle loss and weakness than people without HIV, despite viral suppression promoted by ART (GOMES-NETO *et al.*, 2018; RICHERT *et al.*, 2011; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014). Authors have demonstrated an increased presence of sarcopenia in PLHIV (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018).

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with a greater probability of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). It is estimated that sarcopenia affects more than 50 million people worldwide, and it is expected to affect more than 200 million in the next 40 years (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Among its consequences, sarcopenia is a predictor of all-cause mortality among older people (CHANG; LIN, 2016; LIU *et al.*, 2017). In addition, sarcopenia increases hospitalization costs by 58.5% for patients aged <65 years and 34% for patients aged ≥65 years (SOUSA *et al.*, 2016). Furthermore, sarcopenia was recognized as a muscle disease with a diagnosis Code ICD-10-CM in 2016 (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016).

The understanding of sarcopenia as an inherent age-related problem has evolved over the last ten years. Age-related sarcopenia is considered primary sarcopenia, when no other condition than ageing itself is associated to sarcopenia development. Secondary sarcopenia is when causal factors other than (or in addition to) ageing are evident such as chronic illness (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Indeed, recent studies have reported excessive muscle loss, low strength and impaired

physical performance in multiple chronic illness condition, including metabolic diseases (diabetes and obesity), heart failure and hypertension, arthritis, osteoporosis, cancer, chronic kidney disease and others (CHINDAPASIRT, 2016; KIM *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2016).

Even though some studies have reported reduced muscle mass and strength among PLHIV, there are few studies examining sarcopenia in this population. This topic is relevant because HIV has not historically been considered as an illness related to sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019; FIELDING *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010). Although isolated studies exist, a population-based study determining the sarcopenia prevalence among PLHIV is lacking. Thus, the purposes of this study are to: (a) establish a prevalence of sarcopenia among PLHIV, (b) compare the prevalence of sarcopenia among PLHIV and people without HIV, and (c) investigate predictors of sarcopenia among PLHIV. We hypothesized that sarcopenia prevalence among PLHIV is greater than among people without HIV, with prevalence numbers close to that presented in several chronic illness such as heart disease, diabetes and others.

4.1.3 Methods

This systematic review was conducted in accordance to the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines (STROUP *et al.*, 2000) and to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (MOHER *et al.*, 2009). It was also registered in advance in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>; CRD42019131449).

4.1.3.1 Search strategy

The PubMed, Embase, Cinahl and Scielo databases were searched for articles written in English, from 1 January 1984 (since the HIV virus was isolated) until 1 August 2019. The terms “HIV” AND “Sarcopenia” were used in the title, abstract or index term fields. Supplementary searches of references within included articles and in the ResearchGate network (<https://www.researchgate.net/>) were performed manually.

4.1.3.2 Study selection and inclusion criteria

After careful analysis by two independent researchers, identified articles were included in the review if they met the following criteria: (a) inclusion of adults living with HIV; (b) assessment of sarcopenia using a standardized operational definition of this syndrome (e.g. with specific tests/measures and cutpoints); (c) interventional or observational studies conducted in any setting with or without a healthy control group; d) published in a peer review journal. After screening and assessment of studies, conference abstracts, studies that did not determine sarcopenia (even though they used the term “sarcopenia” in title or abstract), and studies that used anthropometry to estimate muscle mass were excluded.

4.1.3.3 Data extraction

One researcher extracted data using a predetermined data extraction form, which was subsequently validated by a second researcher. For all articles included in the review the following data were extracted: (a) first author; (b) year of publication; (c) country and setting where the study was conducted; (d) study design; (e) number of participants included; (f) inclusion criteria of participants; (g) characteristics of the participants; (h) method to determine sarcopenia; (i) sarcopenia prevalence; and (j) whether or not the primary outcome of the investigation was sarcopenia.

4.1.3.4 Studies quality assessment

The quality of included studies was evaluated using a standard assessment tool (LONEY *et al.*, 1998), which is composed of eight questions related to validity of studies methods, as well as interpretations and applicability of the results. Each study was given a quality score of 0 to 8 (one possible point for each question) based on fulfillment of the quality criteria. Studies were considered of high quality if they scored 6 to 8 points; moderate quality, 3 to 5 points; and low quality, 0 to 2 points. Quality assessment was not used as a criteria for article exclusion, but as a parameter for the study of heterogeneity and analysis of subgroups.

4.1.3.5 Outcomes

The primary outcome was the prevalence of sarcopenia in PLHIV. Because sarcopenia can be determined using different operational definitions (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016), episodes of sarcopenia were classified using two operational definitions: (a) muscle mass only, or (b) muscle mass in association with muscle function. Moreover, studies should describe the specific cutpoints used to determine low muscle mass, muscle strength and/or physical function to be included. A secondary outcome was the prevalence of sarcopenia in PLHIV compared to people without HIV. Episodes of sarcopenia were classified in PLHIV compared to people without HIV using the same condition described in the first outcome. Third, a total of five moderators were selected *a priori*, based on existing literature and focused on the research hypothesis about the variation in the prevalence of sarcopenia: sex, age, body mass index (BMI) and clinical and sociodemographic characteristics of PLHIV.

4.1.3.6 Moderator analysis

Due to the few studies identified and low-quality data reported regarding sex, age, BMI, clinical characteristics and sociodemographic characteristics, we could not perform a moderator analysis and meta-regression. Thus, we included a narrative synthesis of the moderators explored in each individual study.

4.1.3.7 Statistical analysis

We calculated the pooled prevalence of sarcopenia among PLHIV. Publication bias was investigated visually using Doi plots and statistically using the LFK index (FURUYA-KANAMORI; BARENDREGT; DOI, 2018), which is related to this plot; both are alternative measures of conventional funnel plot and Egger's regression respectively, and have demonstrated higher sensitivity than these measures when the number of studies is small. If there is an *a-priori* concern about possible publication bias after Doi plot inspection, a LFK value <-1 indicates negative publication bias and value >1 indicates a positive publication bias. Heterogeneity was assessed with the I^2

statistics and the Cochrane Q statistic was calculated to determine significance. All meta-analyses were considered to be of substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$), and the random effects model was used (HIGGINS *et al.*, 2003). Furthermore, between-study heterogeneity was explored through subgroup comparisons of categorical variables (sarcopenia operational definition, studies quality, country income, and sample size).

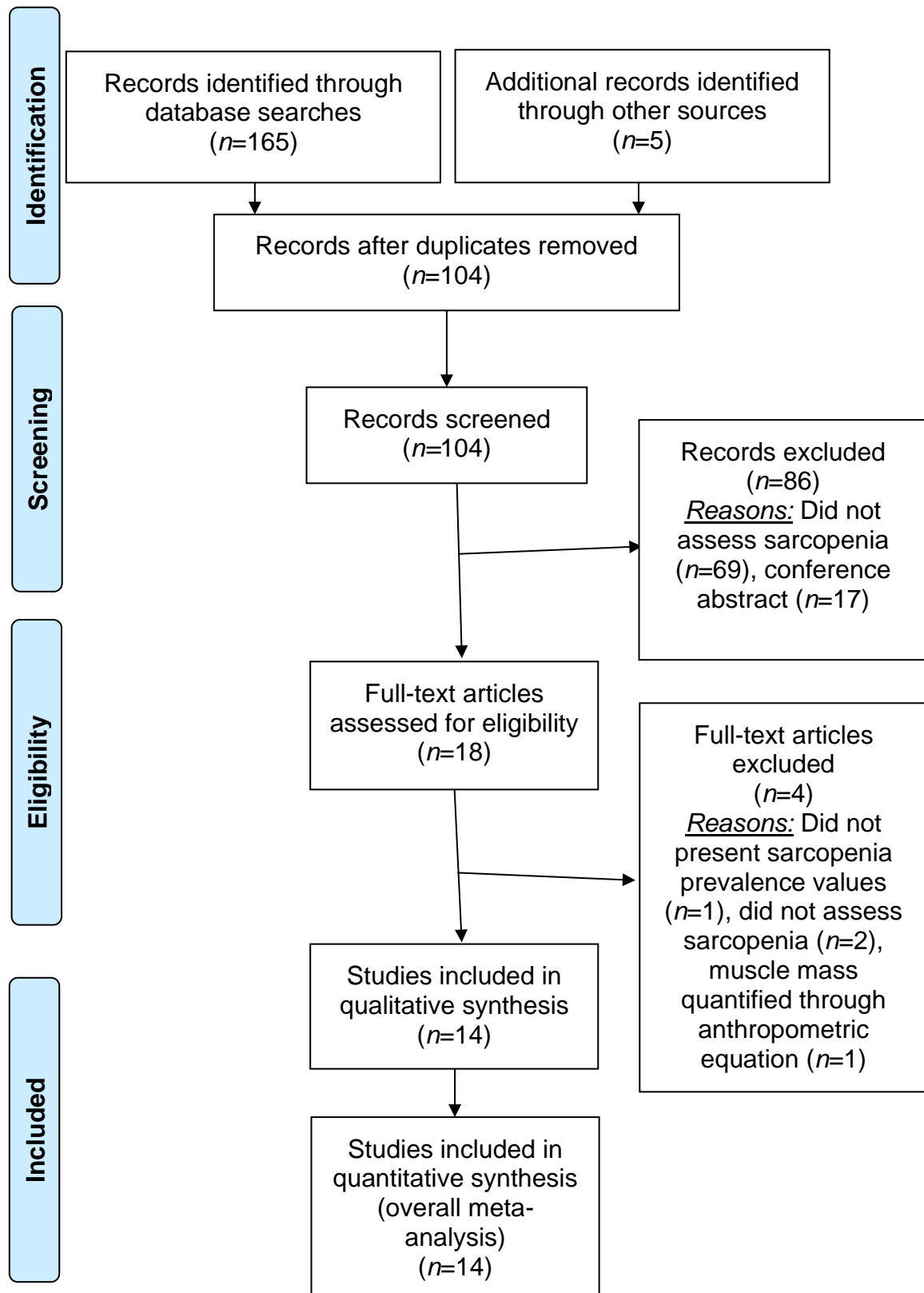
Second, the odds ratio for sarcopenia in PLHIV compared to controls was calculated. All analysis were conducted using MetaXL (EpiGear, version 5.3), which is a tool for meta-analysis in Microsoft Excel (BARENDREGT *et al.*, 2013). Differences with a p value < 0.05 were considered to be statistically significant.

4.1.4 Results

4.1.4.1 Search results

A total of 170 abstracts were initially identified (46 from Medline, 102 from Embase, 16 from Cinahl, 1 from Scielo, and 5 from Researchgate and references lists). After duplicate studies were excluded ($n=66$), 104 studies were assessed for their eligibility by applying the inclusion and exclusion criteria. As a result, another 86 studies were excluded because they did not assess sarcopenia ($n=69$) or were conference abstracts ($n=17$). Finally, 14 (AZIZ *et al.*, 2018; BUEHRING *et al.*, 2012; DEBROY *et al.*, 2019; DUTTA *et al.*, 2015, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; ERLANDSON *et al.*, 2013; HAWKINS *et al.*, 2018; KRUGER *et al.*, 2016; MIALICH *et al.*, 2017; PAES *et al.*, 2015; PINTO NETO *et al.*, 2016; SERRANO-VILLAR *et al.*, 2014; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) studies met the specific proposed criteria for the present meta-analysis (Figure 1).

Figure 1 - Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow diagram for systematic review of sarcopenia in people living with HIV.



Source: The author himself.

4.1.4.2 Studies and participants' characteristics

Across the 14 selected studies, we observed a high variability regarding studies and participants' characteristics (Table 1). All studies were published in 2012 and after, and involved participants from seven different countries (United States, Spain, Brazil, South Africa, India, Malaysia and Italy). Also, seven studies included a control group in their analysis (AZIZ *et al.*, 2018; DUTTA *et al.*, 2015, 2018; HAWKINS *et al.*, 2018; KRUGER *et al.*, 2016; MIALICH *et al.*, 2017; PINTO NETO *et al.*, 2016), and from these, only three (AZIZ *et al.*, 2018; DUTTA *et al.*, 2015, 2018) were matched to the PLHIV group.

Among study participants, the majority were men (about 76%), on ART, with undetectable viral load and CD4 cell count >500 cells/mm³. From the studies which reported participants' ethnicity, the majority were white/Caucasian (BUEHRING *et al.*, 2012; ERLANDSON *et al.*, 2013; HAWKINS *et al.*, 2018), although one study involved mostly Chinese participants (AZIZ *et al.*, 2018) and another involved only Black participants (KRUGER *et al.*, 2016).

Regarding study design and purpose, only five (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; KRUGER *et al.*, 2016; PINTO NETO *et al.*, 2016; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) studies determined sarcopenia as the primary outcome in PLHIV. Other studies had different purposes (*i.e.* examine association between muscle mass/strength and other variables (BUEHRING *et al.*, 2012; DEBROY *et al.*, 2019; ERLANDSON *et al.*, 2013; MIALICH *et al.*, 2017; SERRANO-VILLAR *et al.*, 2014), assess osteoporosis and its predictors (DUTTA *et al.*, 2015, 2018), assess frailty (HAWKINS *et al.*, 2018), and examine results of an exercise intervention (PAES *et al.*, 2015) and reported sarcopenia prevalence among their results.

Table 1 - Location and participants characteristics of included studies.

Study	Country	Inclusion criteria	People living with HIV		Control group	
			N	Characteristics	N	Characteristics
Aziz <i>et al.</i> (2018)	Malaysia	≥25 years old and ≥1 year of undetectable viral load	153	Majority men (73%), Chinese (67%), and aged 41 (33–51) years. Current CD4 of 550 (394–760) cells/ml ³ . Time on ART was 6 (3–10) years. BMI of 22 (20–26) kg/m ²	153	Matched by sex and ethnicity to the nearest ±1 year of age. Majority men (73%), Chinese (67%), and aged 41 (33–51) years old
Buehring <i>et al.</i> (2012)	USA	HIV status only	64	All males, 57 on ART and 9 treatment naïve. Age of 41.5 (23-68) years. Duration of HIV infection of 84 months. BMI of 24.6 (18.8-33.7) kg/m ² . Regarding race, 80% were Caucasian and 20% were African American	-	-
Debroy <i>et al.</i> (2019)	Italy	HIV status only	169	All males, most (96%) undetectable for HIV. Age of 56.8 years. Duration of HIV infection of 227 (±78.1) months, CD4 of 628 cells/μL (479-792). BMI of 24.6 (±2.9) kg/m ²	-	-
Dutta <i>et al.</i> (2017)	India	Being men and between 30–50 years of age	115	Age of 40 (34–44) years, having 38 (21-77) months of HIV infection. Majority on ART (90.43%). BMI of 21.61 (19.53–24.93) kg/m ² . CD4 of 377 (252–494) cell/mm ³	40	Matched by age, sex and BMI. Age of 39 (32.5–41) years and BMI of 22.95±3.14 kg/m ²
Dutta <i>et al.</i> (2018)	India	Being women, between 25-45 years of age, and not on menopause	103	Age of 35 (32-41) years, having 57 (26-98) months of HIV infection. Majority on ART (91.26%). BMI of 22.54±4.04 kg/m ² . CD4 of 460 (365-640) cell/mm ³	75	Matched by age, sex and BMI. Age of 38 (35-42) years and BMI of 23.34±2.62 kg/m ²

(continue)

Study	Country	Inclusion criteria	People living with HIV		Control group	
			N	Characteristics	N	Characteristics
Echeverria <i>et al.</i> (2018)	Spain	HIV status only	860	Majority men (76%), undetectable for HIV viral load (94%), and aged 52 (47-57) years old. Time of HIV infection was 8 (3-15) years, and time on ART was 8 (3-14) years. CD4 of 654 (472-874) cells/mm ³ . BMI of 23 (21-25) kg/m ²	-	-
Erlandson <i>et al.</i> (2013)	USA	Between 45–65 years, on ART for at least six months, undetectable HIV viral load for at least six months, ≤300 lbs of body weight	78	Majority men (85%), white (74%), and aged 52.1 years old. CD4 of 600 cells/mm ³	-	-
Hawkins <i>et al.</i> (2018)	USA	Between 50–69 years, ≤300 lbs of body weight and ≤35kg/m ² of BMI	199	All male and on ART, aged 60.1 (54.4–63.8) years old. CD4 cell count of 641 (500–843) cell/mm ³ . Time on ART of 12.5 (9.1–15.3) years. Majority white (69%) and undetectable for HIV viral load (90%)	200	Majority white (79%) and aged 60.0 (55.8–64.9) years old (non-matched)
Kruger <i>et al.</i> (2016)	South Africa	Black women ≤45 years	27	Age of 50.1 years	220	Age of 59.1 years (non-matched)
Mialich <i>et al.</i> (2017)	Brazil	Between 18–69 years old and on ART	106	Majority men (61%) aged 47.5±6.9 years old.	162	Majority women (81.5%) aged 53.6±13.1 years old (non-matched)

(continue)

Study	Country	Inclusion criteria	People living with HIV		Control group	
			N	Characteristics	N	Characteristics
Paes <i>et al.</i> (2015)	Brazil	≥18 years old and ≥1 year on ART	25	Majority men (60%) aged 47.0±7.5 years old. Time of HIV infection of 187.2±75.1 months. Time on ART of 169.7±71.2 months. CD4 of 663.8±311.2 cells/mm ³ . BMI of 22.8±2.8 kg/m ²	-	-
Pinto Neto <i>et al.</i> (2016)	Brazil	≥50 years old and on ART. Controls should be ≥60 years old	33	Majority men (57.6%) and undetectable for HIV viral load (90.9%). Age of 59 (50-78) years and BMI of 25 (17.7–52.4) kg/m ²	60	Majority women (71.7%) and aged 70 (60–87) years old. BMI of 28 (15.3–41.6) kg/m ² (non-matched)
Serrano-Villar <i>et al.</i> (2014)	Spain	<65 years old, ≥350 CD4 cells/uL, on ART, and undetectable HIV viral load for at least 1 year	132	Majority men (83%) and aged 47±7 years old. Time of HIV infection of 11 (7–16) years and time on ART of 7.5 (3.6–11.8) years. CD4 of 591 cells/mm ³ . BMI of 23.7 (22.2–25.7) kg/m ²	-	-
Wasserman <i>et al.</i> (2014)	USA	≥45 years, on ART, undetectable HIV viral load for at least 18 months, and not being of Asian ethnicity	80	Majority men (66.3%) and aged 54 (50-60) years old. Duration of HIV infection of 15.5 (10-19) years. CD4 cell count of 682 (473-880) cells/mm ³ . Regarding race, 38.8% were white, 35% black and 26.3% Hispanic	-	-

Source: The author himself.

Notes: ART=Antiretroviral therapy. BMI=Body mass index. BMD=Body mass density. CD4= TCD4+ lymphocyte count.

4.1.4.3 Quality of included studies

The mean quality score was 3.8 of a possible 8 (range: 1-7). Four studies were considered to be of high methodological quality with low risk of bias, six studies were considered to be of moderate quality, and four studies were of low quality (Table 2). The most important potential sources of bias were related to: (a) study design and sampling method; (b) sample size; and (c) lack of reported confidence intervals and subgroup analysis.

Table 2 - Critical appraisal of studies of prevalence of sarcopenia in people living with HIV (LONEY *et al.*, 1998).

	Q1 Study design and sampling method	Q2 Sampling frame	Q3 Sample size	Q4 Standard criteria for outcome	Q5 Unbiased measurement	Q6 Response rate and refusers	Q7 CIs and subgroup analysis	Q8 Details of study subjects	Total
Aziz <i>et al.</i> (2018)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	6 - Hig
Buehring <i>et al.</i> (2012)	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	2 - Low
Debroy <i>et al.</i> (2019)	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	3 - Mod
Dutta <i>et al.</i> (2017)	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	5 - Mod
Dutta <i>et al.</i> (2018)	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	4 - Mod
Echeverria <i>et al.</i> (2018)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	7 - Hig
Erlandson <i>et al.</i> (2013)	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	3 - Mod
Hawkins <i>et al.</i> (2018)	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	6 - Hig
Kruger <i>et al.</i> (2016)	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	2 - Low
Mialich <i>et al.</i> (2017)	No	No	No	Yes	No	No	No	No	1 - Low
Paes <i>et al.</i> (2015)	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	3 - Mod
Pinto Neto <i>et al.</i> (2016)	No	No	No	Yes	No	No	No	No	1 - Low
Serrano-Villar <i>et al.</i> (2014)	No	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	3 - Mod
Wasserman <i>et al.</i> (2014)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	7 - Hig

Source: The author himself.

Notes: **Q1:** Are the study design and sampling method appropriate for the research question?; **Q2:** Is the sampling frame appropriate?; **Q3:** Is the sample size adequate? *We considered adequate a $n \geq 195$ subjects, based on a sample size calculation using a 95% level of confidence, 24% proportion, and 6% precision (obtained from our own metaanalysis) for an infinite population (NAING; WINN; RUSLI, 2006);* **Q4:** Are objective, suitable and standard criteria used for measurement of the health outcome?; **Q5:** Is the health outcome measured in an unbiased fashion?; **Q6:** Is the response rate adequate? Are the refusers described?; **Q7:** Are the estimates of prevalence or incidence given with confidence intervals and in detail by subgroup, if appropriate?; **Q8:** Are the study subjects and the setting described in detail and similar to those of interest to you?

4.1.4.4 Sarcopenia operational definition and assessment

High variability was detected regarding methods, cutpoints, and reference populations used to define low muscle mass and sarcopenia (Table 3). Overall, authors defined sarcopenia operationally as low muscle mass only, or low muscle mass in association with low muscle strength or low physical function. While eleven (BUEHRING *et al.*, 2012; DEBROY *et al.*, 2019; DUTTA *et al.*, 2015, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; ERLANDSON *et al.*, 2013; HAWKINS *et al.*, 2018; KRUGER *et al.*, 2016; MIALICH *et al.*, 2017; PAES *et al.*, 2015; SERRANO-VILLAR *et al.*, 2014) studies used dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) to estimate muscle mass, three (AZIZ *et al.*, 2018; PINTO NETO *et al.*, 2016; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) other studies used bioimpedance analysis (BIA). When using DEXA, the variable observed was appendicular skeletal muscle mass, and for BIA, the overall skeletal muscle mass was estimated using an equation proposed by Janssen *et al.* (2000). In most cases, both appendicular and total muscle mass were corrected for height. In addition, grip strength and gait speed were used for muscle strength and physical function, respectively.

When choosing the cutpoints to determine low muscle mass, different approaches were used (Table 3). Low muscle mass was determined when observed values were: (a) two standard deviations below the mean of a matched healthy control group, (b) two standard deviations below the mean of a literature-based control (using references recommended by the European Working Group of Sarcopenia in Older People (EWGSOP1) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) or the International Working Group on Sarcopenia (FIELDING *et al.*, 2011)), or (c) below the lowest 20th percentile of the individuals studied. Authors who derived normative values from a matched control group (one in Malaysia (AZIZ *et al.*, 2018), two in India (DUTTA *et al.*, 2015, 2018), and one in South Africa (KRUGER *et al.*, 2016)), explained their choice considering the lack of normative data from their population. To define low muscle strength and low physical function, authors used literature-based controls (using references recommended by the EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010)) or the lowest 20th percentile values of gait speed and grip strength of a matched healthy control group.

Table 3 - Operational definition, devices, tests, cutpoints, and reference populations used to define sarcopenia.

Study	Definition	Devices and tests	Variable and cutpoints	Reference population	Prevalence
Aziz <i>et al.</i> (2018)	MM, MS and PF	BIA, grip strength and gait speed	SMM estimated using BIA results (JANSSEN <i>et al.</i> , 2000). Sex-based lowest 20 th percentile values of adjusted SMM, gait speed and grip strength in their control group used as cut-points (no specific values reported)	Their control group	SP: 8%
Buehring <i>et al.</i> (2012)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ²)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 21.9%
Debroy <i>et al.</i> (2019)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ²)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 24.9%
Dutta <i>et al.</i> (2017)	MM only	DEXA	Percentage of SMM <2 SD below the mean in the healthy control group (cut-point of <58.86%)	Their control group	SP: 40%
Dutta <i>et al.</i> (2018)	MM only	DEXA	Percentage of SMM <2 SD below the mean in the healthy control group (no specific values reported)	Their control group	SP: 17.5%
Echeverria <i>et al.</i> (2018)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ² for males and <5.5 for females)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 25.7%

(continue)

Study	Definition	Devices and tests	Variable and cutpoints	Reference population	Prevalence
Erlandson <i>et al.</i> (2013)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ² for males and <5.45 for females)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 35%
Hawkins <i>et al.</i> (2018)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ²)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 41%
Kruger <i>et al.</i> (2016)	MM, MS and PF	DEXA, grip strength and gait speed	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<4.94 kg/m ²)	Kruger <i>et al.</i> (2015) and EWGSOP1 (MS and PF)	SP: 22.6%
Mialich <i>et al.</i> (2017)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ² for males and <5.67 for females)	Fielding <i>et al.</i> (2011)	SP: 32.1%
Paes <i>et al.</i> (2015)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ² for males and <5.45 for females)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 16%
Pinto Neto <i>et al.</i> (2016)	MM, MS and PF	BIA, grip strength and gait speed	SMM estimated using BIA results (JANSSEN <i>et al.</i> , 2000). SMI was defined as low when values were ≤10.75 kg/m ² for men and ≤6.75 for women	Janssen <i>et al.</i> (2004) and EWGSOP1 (MS and PF)	Pre-SP: 12.1% SP: 24.2%

(continue)

Study	Definition	Devices and tests	Variable and cutpoints	Reference population	Prevalence
Serrano-Villar <i>et al.</i> (2014)	MM only	DEXA	ASMM <2 SD below the mean of reference group (<7.26 kg/m ² for males and <5.45 for females)	Baumgartner <i>et al.</i> (1998)	SP: 23.8%
Wasserman <i>et al.</i> (2014)	MM, MS and PF	BIA, grip strength and gait speed	SMM estimated using BIA results (JANSSEN <i>et al.</i> , 2000). SMI was defined as low when values were ≤10.75 kg/m ² for men and ≤6.75 for women	Janssen <i>et al.</i> (2004) and EWGSOP1 (MS and PF)	Pre-SP: 20% SP: 5%

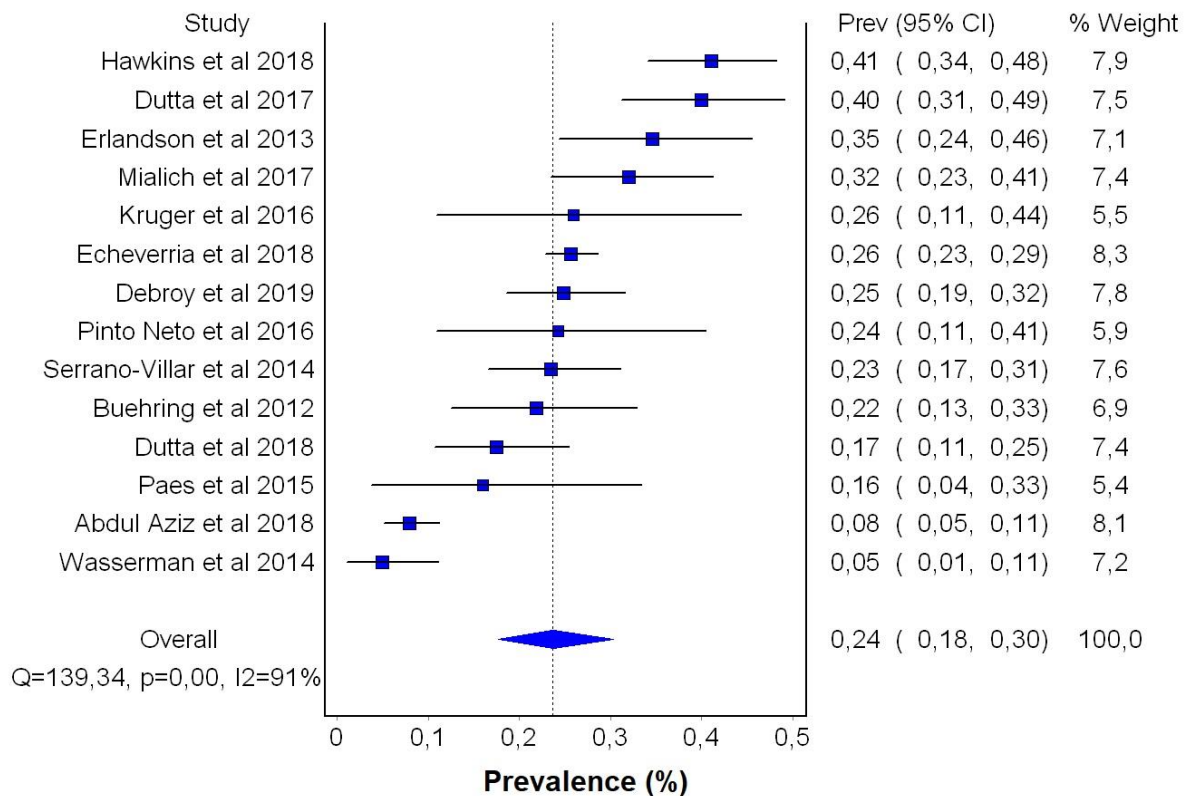
Source: The author himself.

Notes: MM=Muscle mass. MS=Muscle strength. PF=Physical function. BIA=Bioimpedance electrical analysis. DEXA=Dual-energy X-ray absorptiometry. SMM=Skeletal muscle mass. SD=Standard deviation. ASMM=Appendicular skeletal muscle mass. SP=Sarcopenia.

4.1.4.5 Prevalence of sarcopenia in PLHIV

A meta-analysis including 14 studies and a total of 2,292 participants, revealed a pooled prevalence of 23.7% (95% CI=17.7-30.3%; $I^2=91%$; LFK=-0.7) of sarcopenia among PLHIV (Figure 2).

Figure 2 - Pooled prevalence of sarcopenia among people living with HIV ($n=2,292$).



Source: The author himself.

When applying the EWGSOP1 operational definition (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), which considers muscle mass, muscle strength and physical function, the subjects can be categorized into four classes: (a) no sarcopenia; (b) pre-sarcopenia, which includes subjects that present low muscle mass only, but not low muscle strength or physical function; (c) sarcopenia, which includes subjects that present low muscle mass in association with low muscle strength or low physical function; and (d) severe sarcopenia, including subjects that present low muscle mass, low muscle strength and low physical function. Two studies reported values of multi-class sarcopenia (PINTO NETO *et al.*, 2016; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014). When pre-sarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia subjects

were considered in the analyses, we demonstrated a prevalence of 26.2% (95% CI=20.4-32.4%; $I^2=89%$; LFK=0.32) of the disease among PLHIV.

4.1.4.6 Subgroup analyses of sarcopenia

Sarcopenia was also determined considering operational definition (*i.e.* low muscle mass only or low muscle mass in association with muscle function), studies quality, country income and sample size (Table 4). Data demonstrated that sarcopenia prevalence was higher when using muscle mass only (28.2%; 95% CI=23.5-33.3%; $I^2=76%$) compared to studies which used muscle mass in association with muscle function to determine sarcopenia (13.2%; 95% CI=5.2-22.9%; $I^2=79%$). When applying the EWGSOP1 operational definition (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) and considering pre-sarcopenic together with sarcopenic participants, the observed prevalence was also higher among studies which used muscle mass only (28.2%; 95% CI=23.5-33.3%; $I^2=76%$) when compared to studies which used muscle mass in association with muscle function to determine sarcopenia (22.2%; 95% CI=7.8-38.9%; $I^2=90%$).

In addition, the quality of the included studies impacted the results. Specifically, sarcopenia prevalence is lower in studies rated with high quality (18.0%; 95% CI=5.4-33.2%; $I^2=97%$) compared to that rated with moderate (26.5%; 95% CI=19.8-33.8%; $I^2=73%$) and low quality (27.5%; 95% CI=22.0-33.5%; $I^2=0%$). Finally, similar sarcopenia prevalence was demonstrated across different country income and studies sample size.

Table 4 - Subgroup analysis of prevalence of sarcopenia in people living with HIV according to operational definition, studies quality, country income and sample size.

Grouping	N of studies	N of subjects	Meta-analysis		
			Prevalence	95% CI	I ² (p)
Operational definition					
MM only	10	1,837	28.2%	23.5%-33.3%	76% (<0.01)
MM, MS, PF	4	455	13.2%	5.2%-22.9%	79% (<0.01)
Studies quality					
High	4	1,440	18.0%	5.4%-33.2%	97% (<0.01)
Moderate	6	622	26.5%	19.8%-33.8%	73% (<0.01)
Low	4	230	27.5%	22.0%-33.5%	0% (0.53)
Country income					
High	7	1,568	24.6%	17.6%-32.3%	88% (<0.01)
Medium	7	724	22.9%	11.9%-35.2%	91% (<0.01)
Sample size					
<125 subjects	9	631	23.8%	15.6%-32.7%	84% (<0.01)
≥125 subjects	5	1,661	23.6%	13.4%-34.8%	96% (<0.01)

Source: The author himself.

Notes: MM=Muscle mass. MS=Muscle strength. PF=Physical function. Studies quality assessment is presented in the Supplementary Table 1. Country income was defined according to the World Bank Classification.

4.1.4.7 Moderators of sarcopenia

Six studies (AZIZ *et al.*, 2018; BUEHRING *et al.*, 2012; DUTTA *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; ERLANDSON *et al.*, 2013; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) explored the moderators of sarcopenia in PLHIV and demonstrated a relationship between risk for sarcopenia with sex, age, BMI, educational level, employment status, baseline CD4 T cell count, exposure to D-drugs (*i.e.* didanosine, stavudine and zidovudine, which are drugs associated with mitochondrial toxicity), gamma-glutamyl transferase levels, bone mineral density, time living with HIV, mode of HIV infection, recreational substance use, and total cholesterol.

4.1.4.7.1 Sex

Two studies (ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) reported differences in the prevalence of sarcopenia depending on sex. Wasserman *et al.* (2014) demonstrated that a greater percentage of male compared to female participants demonstrated pre-sarcopenia (low muscle mass, 28.3 versus 3.7%; OR=10.7; 95% CI=1.33-86.55; $p=0.03$). On the other hand, Echeverria *et al.* (2018) showed that sarcopenia was more prevalent in women than in men (43 versus 8.8%; RR=4.502; 95% CI=3.227-6.281; $p<0.01$). In summary, data are inconsistent about the prevalence of sarcopenia by sex.

4.1.4.7.2 Age

Three studies (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) reported a relationship between age and sarcopenia. Wasserman *et al.* (2014) categorized the participants into three sarcopenia categories that presented different age: (a) normal muscle mass, mean age of 54 years (50.0-58.5); (b) pre-sarcopenia, mean age of 56 years (49.5-60.0); and (c) sarcopenia, mean age 66.0 years (62.0-71.0). Aziz *et al.* (2018) reported prevalence of sarcopenia of 8%, but this prevalence increased to 17% when analyzing only participants aged 50 years or more; in a multivariate model, they observed an OR of 1.79 (95% CI=1.17-2.75; $p<0.01$) for age. Likewise, Echeverria *et al.* (2018) observed that when age was considered, the percentage of sarcopenia in individuals older than 50 years increased from 43% to 52% in women ($p=0.001$) and from 8.8% to 9% in men ($p=0.422$). Age is a consistent moderator for sarcopenia.

4.1.4.7.3 Body mass index

Four studies (BUEHRING *et al.*, 2012; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018; ERLANDSON *et al.*, 2013; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) have demonstrated that a higher BMI is associated with a lower chance for sarcopenia development. Wasserman *et al.* (2014) reported that for each unit increase in BMI, the odds of pre-sarcopenia decreased by 20% (OR=0.80; 95% CI=0.67-0.94; $p<0.01$). Echeverria *et al.* (2018) observed a relative risk of 0.194 (95% CI=0.076-0.497; $p<0.01$)

for sarcopenia development in participants with BMI > 20 kg/m². Erlandson *et al.* (2013) reported that when adjusting for functional status, age, gender, and time since HIV diagnosis, lower BMI (OR=1.7; 95% CI=1.2-2.2; $p < 0.001$) was associated with increased odds of low muscle mass. According to Buehring *et al.* (2012), presence of sarcopenia was also associated with lower BMI (OR ranged from 0.52 to 0.59 with p values from 0.001 to 0.004). On the other hand, different from the four already mentioned studies, Aziz *et al.* (2018) reported a significant association of sarcopenia with higher BMI, with an odds of 2.24 (95% CI=1.05–4.62; $p=0.037$).

4.1.4.7.4 *Clinical characteristics*

Aziz *et al.* (2018) reported an association between sarcopenia and higher baseline T-CD4 cell count (OR=1.01; 95% CI=1.00–1.02; $p=0.028$), longer exposure to D-drugs (OR=1.02; 95% CI=1.01–1.04; $p=0.004$) and lower gamma-glutamyl transferase levels (OR=0.98; 95% CI=0.97–1.00; $p=0.005$). Moreover, Echeverria *et al.* (2018) demonstrated in an univariate analysis that sarcopenia was more prevalent in patients with osteopenia (RR=0.415; 95% CI=0.303-0.568; $p < 0.001$), and in patients with osteoporosis (RR=0.237; 95% CI=0.151-0.374; $p < 0.001$); multiple regression analysis adjusted for age and gender revealed a higher chance for sarcopenia appearance in participants that have been living with HIV for more than five years (RR=1.780; 95% CI=1.314-2.411; $p=0.001$) or when they present a total cholesterol of less than 140 mg/dL (RR=1.468; 95% CI=0.949-2.271; $p < 0.001$). Finally, Wasserman *et al.* (2014) demonstrated greater chance to develop sarcopenia among participants who were infected through intravenous drug use than in participants who reported acquisition via heterosexual sex (OR=6.9; 95% CI=1.17-41.0; $p=0.033$), and among participants who reported current recreational psychoactive substance use other than tobacco or alcohol (*i.e.*, marijuana and/or cocaine) compared to participants who denied use (OR=5.1; 95% CI=1.11-23.78; $p=0.037$).

4.1.4.7.5 *Sociodemographic characteristics*

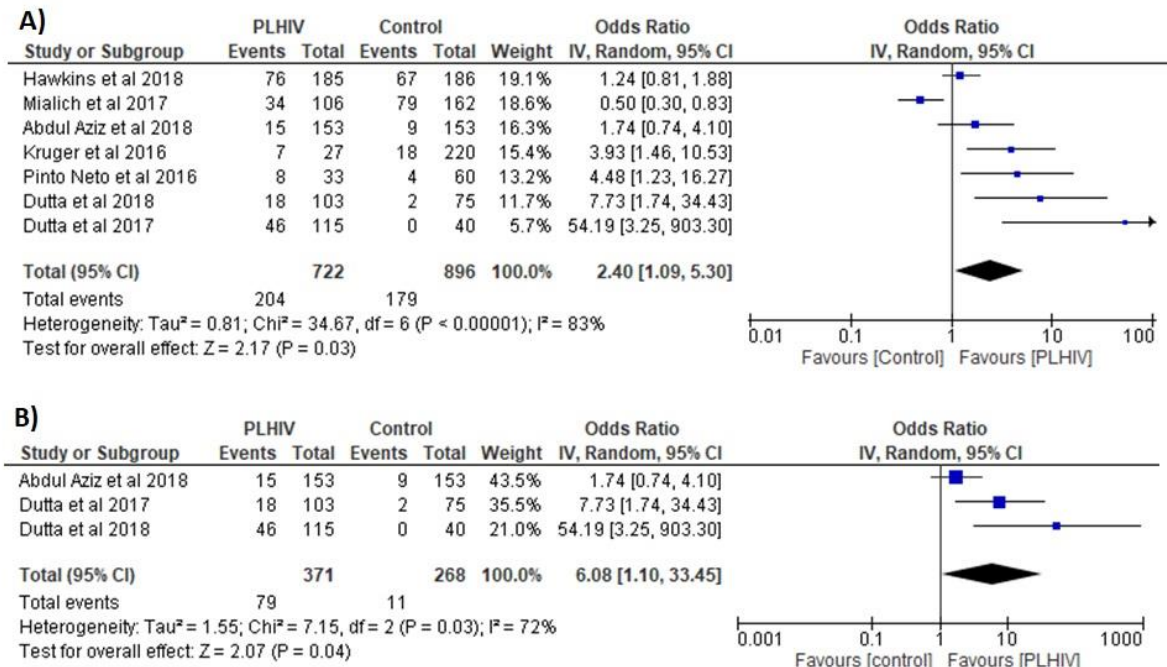
In a model adjusted for sociodemographic and clinical-related variables, Aziz *et al.* (2018) demonstrated significant associations between sarcopenia

with education and employment status, where sarcopenia risk reduced with attainment of higher education levels (tertiary vs. primary and lower; OR=0.07; 95% CI=0.06–0.80; $p=0.04$) and being employed (OR=0.03; 95% CI=0.00–0.35; $p<0.01$).

4.1.4.8 Odds for sarcopenia in PLHIV compared to controls

Seven (AZIZ *et al.*, 2018; DUTTA *et al.*, 2015, 2018; HAWKINS *et al.*, 2018; KRUGER *et al.*, 2016; MIALICH *et al.*, 2017; PINTO NETO *et al.*, 2016) included studies compared the prevalence of sarcopenia between PLHIV ($n=722$) and people without HIV ($n=896$). Overall, the observed sarcopenia prevalence in people without HIV was 11.1% (95% CI=1.4-26.5%; $I^2=96\%$; LFK=-0.2). PLHIV were 2.4 times more likely to be sarcopenic compared to people without HIV (OR=2.4; 95% CI=1.1-5.3; $p=0.03$; Figure 3). In addition, among these seven included studies, three (AZIZ *et al.*, 2018; DUTTA *et al.*, 2015, 2018) applied a stronger design and matched the PLHIV to the control group (by sex, age, BMI and ethnicity). When only these stronger designed matched-groups studies were analyzed, PLHIV ($n=371$) presented an OR of 6.1 (95% CI=1.1-33.5; $p=0.04$) for sarcopenia appearance compared to people without HIV ($n=268$).

Figure 3 - Odds of having sarcopenia between people living with HIV (PLHIV) and people without HIV (control). A) All studies that included a control group. B) Studies that included a matched (sex, age, body mass index and ethnicity) control group.



Source: The author himself.

4.1.5 Discussion

The main results of this systematic review are that prevalence of sarcopenia among PLHIV is 23.7% (against 11.1% in people without HIV); the sarcopenia prevalence can reach 26.2% when considering pre-sarcopenic and sarcopenic PLHIV. In addition, PLHIV have 6.1 more chances of being sarcopenic compared to people without HIV with the same age. Also, different factors, such as age, BMI, clinical and sociodemographic characteristics appear to influence the occurrence of sarcopenia. Specifically, PLHIV with longer exposure to HIV D-drugs, tobacco and alcohol, are more likely to develop sarcopenia. PLHIV with low education and low employment rates are also more susceptible to develop sarcopenia.

4.1.5.1 PLHIV presents elevated sarcopenia prevalence

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis examining the sarcopenia prevalence in PLHIV. The pooled prevalence of 23.7% of sarcopenia

among PLHIV (mean age of participants in individual studies ranged from 35 to 60.1 years) demonstrated in our study is 2.1-fold higher than sarcopenia prevalence demonstrated in people without HIV of same age. This is relevant since sarcopenia is a predictor of all-cause mortality (CHANG; LIN, 2016; LIU *et al.*, 2017) and increases hospitalization costs (ANTUNES *et al.*, 2017; SOUSA *et al.*, 2016; STEFFL *et al.*, 2017). Importantly, the prevalence of sarcopenia demonstrated in our study is greater than that demonstrated by other meta-analysis for older healthy people (≥ 60 years). Shafiee *et al.* (2017) reviewed 35 studies including 58,404 participants aged ≥ 60 years. These authors demonstrated an overall estimate of prevalence of sarcopenia of 10% (95% CI: 8-12%) in men and in women (95% CI: 8-13%). Diz *et al.* (2017) also reviewed 31 studies, with 9,416 participants included, all aged ≥ 60 years and demonstrated an overall prevalence of 17.0% (95% CI 13.0–22.0) of sarcopenia. These data support the “premature and accelerated theory of aging” among PLHIV caused by viral stimulus and ART adverse effects (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2013). Despite ART benefits, important comorbidities that increase with age (e.g., diabetes, cardiovascular disease, cancer, liver disease, and neurocognitive impairment) are more prevalent in PLHIV than in people without HIV at every age. Also, geriatric syndromes such as falls, sarcopenia and frailty occur earlier in PLHIV (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014). Giving this “premature aging”, PLHIV experience aging condition such as sarcopenia at 50 years of age, compared with 65 years of age in the general population without HIV (CAPEAU, 2011). Indeed, our data demonstrated that PLHIV aged 32 to 51 years have a chance 6.1 greater of developing sarcopenia than well-matched controls.

Notably, the prevalence of sarcopenia among PLHIV demonstrated in our study is also greater than observed in other chronic illnesses such as type 2 diabetes mellitus (ranged from 14.8 to 15.2%, aged >60 years) (MURATA *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2016), chronic kidney disease (5.9%, aged 59.9 ± 10.5 years) (PEREIRA *et al.*, 2015), chronic obstructive pulmonary disease (14.5%, aged 63 to 73 years) (JONES *et al.*, 2015), and obesity (5.5% in the 40 to 64 age group) (DU *et al.*, 2018). In contrast, our data revealed sarcopenia prevalence among PLHIV is lower than demonstrated in liver cirrhosis patients (48.1%) (KIM *et al.*, 2017) and more aggressive types of cancer, such as lung cancer (71%) (CHINDAPASIRT, 2016). To note, ageing is the primary cause of sarcopenia, and most of the cited studies determining sarcopenia in different chronic disease studied people aged 60 years or over. Also,

sarcopenia prevalence was markedly dependent on the operational definition adopted, sex and ethnic group, which make all comparisons difficult.

4.1.5.2 Traditional and HIV-related risk factors contribute to the development of sarcopenia in PLHIV

Among the moderators of sarcopenia in PLHIV, the most studied are age, sex and BMI. Ageing is the primary cause of sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) among healthy people and also, the most important moderator of sarcopenia in PLHIV, as discussed above. The sex differences in muscle and strength loss in PLHIV is still a topic of debate. While Wasserman *et al.* (2014) demonstrated that males are more susceptible to sarcopenia, Echeverria *et al.* (2018) showed that sarcopenia was more prevalent in women. Yarasheski *et al.* (2011) reported that muscle mass was lower in men living with HIV than controls, whereas women living with HIV had slightly higher muscle mass than control women after multivariable adjustment. Also, Oliveira *et al.* (2017) compared muscle strength between PLHIV and people without HIV, and observed that dynamic and isokinetic strength was impaired in men living with HIV, but not in women. Women may derive some benefits from their physiological characteristics, since prior studies on AIDS wasting disease observed that greater adipose tissue may protect against subsequent loss of muscle mass (GRINSPOON *et al.*, 1997; MULLIGAN; TAI; SCHAMBELAN, 1997). Similarly, women without HIV demonstrate better muscle mass stability until later age than men: age-related loss of muscle mass occurs at a higher rate in men (SILVA *et al.*, 2010). A higher BMI appears to protect against the development of sarcopenia in PLHIV. Even though there are increasing reports in the literature of sarcopenic obesity among people without HIV (reduced lean body mass in the context of excess adiposity), this condition seems to be more prevalent in older people (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Among PLHIV, there are not studies that aimed to investigate sarcopenic obesity yet.

In addition, other less studied factors may increase the odds of developing sarcopenia in PLHIV, such as unemployment, lower education levels, presence of osteopenia and osteoporosis, and substance use. Different studies have demonstrated that all these factors are more prevalent in PLHIV compared to people without HIV. Unemployment and lower educational levels among PLHIV have decreased over the years in both low and high-income settings, but still remain higher

than people without HIV (LEGARTH *et al.*, 2014; THIRUMURTHY *et al.*, 2013). Both unemployment and educational level are linked to a better socioeconomic status, which may indicate more access to information and better health care. Substance use (e.g. marijuana, alcohol, methamphetamine, cocaine, and others) among PLHIV also seems to be an important moderator of sarcopenia. Usage of substances is well known to cause suboptimal adherence to ARV (ZHANG *et al.*, 2018), detected viremia and low CD4 counts (GURUNG *et al.*, 2017). Furthermore, several bone-related abnormalities have been observed in PLHIV, likely influenced by both HIV and ART (AHMAD; AHMAD; AHMAD, 2017).

HIV-related factors (*i.e.* CD4 T-cell count, exposure to specific ARV drugs, and time living with HIV) also seem to play a role in the development of sarcopenia in PLHIV.

4.1.5.3 There is a lack of consensus on sarcopenia operational definition and on how to measure it

Although operational definitions of sarcopenia which incorporate muscle function measures have been proposed in recent years, only four of 14 studies included in our review determined sarcopenia using muscle strength associated to muscle mass. The difference in the operational definition severely influences the prevalence of sarcopenia. Studies which measured only muscle mass observed a prevalence of 28.2% for sarcopenia, while studies which incorporated strength measures observed a prevalence of 13.2% for sarcopenia, and 22% for pre-sarcopenia plus sarcopenia (not all studies reported pre-sarcopenia prevalence). Moreover, a new operational definition (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) (published in 2019) now proposes the use of low muscle strength as the primary outcome for sarcopenia determination. Thus, the best way to determine sarcopenia in PLHIV remains a topic of debate.

4.1.5.4 Is sarcopenia neglected among PLHIV? Health Public Policy implications and future research

Globally, it is estimated that 37.9 million (32.7–44.0 million) people were living with HIV at the end of 2018 (UNAIDS, 2019). Giving the sarcopenia prevalence observed in our study, we could roughly expect over 8 million PLHIV and

sarcopenia. As the life expectancy of PLHIV is increasing, sarcopenia among this population will also increase in the near future. Sarcopenia is associated to a vast array of adverse health outcomes, including falls, morbidity, loss of independence, disability, and mortality in older population without HIV; PLHIV will experience all these sarcopenia-related harmful effects sooner and more often than people aging without HIV. As such, sarcopenia expects to pose a huge socioeconomic burden for PLHIV. Thus, sarcopenia diagnosis and development of intervention programs to prevent/treat sarcopenia in PLHIV are important. Future studies should be well designed and address sarcopenia as a primary purpose, enrolling a population-based study including different backgrounds and ethnicities, to investigate the prevalence and moderators of this condition. Furthermore, it is important the inclusion of a well-matched control group (we suggest to match by age, sex, BMI and ethnicity).

Intriguingly, sarcopenia among PLHIV seems to be neglected. Several sarcopenia definition documents (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019; MUSCARITOLI *et al.*, 2010) and review studies (DOVJAK, 2016) do not consider HIV infection as an important illness leading to sarcopenia. Indeed, most of the studies consider stroke, rheumatic diseases, renal failure, acute infections, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic heart failure, but not HIV infection as a sarcopenic-related illness. Whether HIV is a neglected illness among all other diseases that promote sarcopenia is a question that remains.

4.1.5.5 Strengths and limitations

To the best of our knowledge, this is the first population-based meta-analysis demonstrating the sarcopenia prevalence in PLHIV. This meta-analysis has a robust methodologic approach such as PROSPERO registration; all eligibility screening, data extraction, and risk-of-bias assessment was determined according to MOOSE and PRISMA guidelines. The study selection was made in duplicate, thus limiting the potential for error and bias.

Some limitations should be noted. First, we observed only few studies that have investigated sarcopenia as a primary outcome. Indeed, most of the included studies addressed sarcopenia prevalence as a secondary outcome or was reported descriptively. We believe this contributed to the lack of homogeneity among participants of the included studies. Also, since sarcopenia was not a primary purpose,

most studies did not conduct analyses on the moderators of sarcopenia, which prevented us to conduct meta-regressions analysis on this topic. Second, only seven among 14 included studies presented a control group; only three as a matched control group. The lack of a well-matched moderators (age, sex, BMI and ethnicity) decrease the power and the real magnitude of this determined odds ratio. Third, only three studies achieved the required sample size to investigate sarcopenia ($n \geq 195$ subjects for a 95% level of confidence (NAING; WINN; RUSLI, 2006), Table 2) based on the prevalence observed in this study. Well-powered studies with an adequate sample size are required for better understanding of sarcopenia in PLHIV, and will allow future investigations of the moderators of sarcopenia in this population.

4.1.5.6 Summary

In summary, the prevalence of sarcopenia among PLHIV is 23.7% (2.1-fold higher than in people without HIV). PLHIV also present with a 6.1 higher chance to developing this condition when compared to people without HIV with the same age. Furthermore, PLHIV present a higher prevalence of every risk factor that are known to cause sarcopenia in the general population, in addition to presenting other HIV-related factors.

4.2 ARTIGO 2 – LOW AGREEMENT BETWEEN INITIAL AND REVISED EUROPEAN CONSENSUS ON DEFINITION AND DIAGNOSIS OF SARCOPENIA APPLIED TO PEOPLE LIVING WITH HIV

4.2.1 Resumo

Introdução: A sarcopenia está associada ao aumento da probabilidade de quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade, mas uma definição operacional definitiva da sarcopenia e como diagnosticá-la ainda estão em debate. Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* sugeriu que a sarcopenia deveria ser diagnosticada como baixa massa muscular (como desfecho primário), juntamente com baixa função muscular (EWGSOP1). Em 2019, foi proposta uma revisão deste consenso, que inclui baixa força muscular como desfecho primário para o diagnóstico de sarcopenia (EWGSOP2). O impacto do EWGSOP2 no diagnóstico de sarcopenia em PVHIV ainda é desconhecido. Assim, este estudo teve como objetivo comparar a prevalência de sarcopenia usando as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 em uma amostra de PVHIV. Além disso, analisamos a concordância e a correlação entre os diferentes testes propostos pelo EWGSOP2.

Métodos: 213 PVHIV (114 homens e 99 mulheres; idade média $49,4 \pm 9,6$ anos; IMC $25,9 \pm 5,3$ kg/m²) foram avaliadas quanto à presença de sarcopenia usando as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2. A massa muscular apendicular foi estimada por BIA. Força de preensão manual, teste de sentar e levantar, velocidade da marcha e equilíbrio estático foram utilizados como medidas da função muscular.

Resultados: A prevalência de sarcopenia foi de 9,4% ao usar a definição operacional do EWGSOP1 e de 1% ao usar o EWGSOP2. Da mesma forma, a prevalência de pré-sarcopenia foi de 37,1% com o EWGSOP1 e 3,8% com o EWGSOP2. A concordância entre o EWGSOP1 e as diferentes prevalências de sarcopenia observadas com o EWGSOP2 variou de $k=0,17$ a $k=0,29$, valores considerados baixos a razoáveis. Observou-se maior prevalência de sarcopenia e pré-sarcopenia quando a definição operacional do EWGSOP1 foi aplicada ($p < 0,01$). Em relação aos diferentes testes recomendados pelo EWGSOP2, as correlações foram baixas nos testes de força muscular (força de preensão manual e teste de sentar e levantar, $r = -0,23$, $p < 0,01$), altas nas medidas de massa muscular (ASM e ASM/h², $r = 0,88$, $p < 0,01$) e moderadas para testes de função física (velocidade da marcha e SPPB, $r = 0,64$, $p < 0,01$). Da mesma forma, observamos diferentes valores de concordância para detectar baixa

força muscular, massa muscular ou função física. A concordância foi baixa para detectar baixa força ($k=0,07$), razoável para detectar baixa massa muscular ($k=0,39$) e moderada para detectar baixa função física ($k=0,52$).

Conclusão: Observamos baixa concordância entre as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 na detecção de sarcopenia e pré-sarcopenia em uma amostra de PVHIV.

4.2.2 Introduction

The Antiretroviral Therapy (ART) changed the course of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection by reducing morbidity and mortality of patients, and transitioning HIV infection from a terminal illness to a chronic manageable disease (GUELER *et al.*, 2016). On the opposite, ART has several adverse effects that drastically affect the lives of people living with HIV (PLHIV) (EYAWO *et al.*, 2017). Among these adverse effects, muscle and strength loss has been demonstrated to be high prevalent in PLHIV (GOMES-NETO *et al.*, 2018; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014), and associated to length of hospital stay and mortality in the general population (LEONG *et al.*, 2015; NEWMAN *et al.*, 2006).

Although the decline in muscle mass and function that comes with age is studied for long time, the term *sarcopenia* was first proposed in 1989, in an attempt to get additional recognition from government and health agencies as well as to increase sarcopenia attention (ROSENBERG, 1997). Since that, sarcopenia has been associated to aging itself and/or to several chronic illnesses including HIV (AZIZ *et al.*, 2018; ECHEVERRÍA *et al.*, 2018). Indeed, sarcopenia is nowadays recognized as an important illness (awarded with an ICD-10-CM in 2016 (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016)), associated with increased likelihood of falls, fractures, physical disability and mortality (AZIZ *et al.*, 2018; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014).

Nonetheless, a definitive sarcopenia operational definition and how to diagnose it are still on debate (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016). Notably, there are currently different proposed diagnostic tools and methods to diagnose sarcopenia (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016). Among different groups working to develop a sarcopenia definition and diagnosis, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1) suggested in 2010 an

operational definition of sarcopenia to be used in research and clinical practice (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). The operational definition proposed by the EWGSOP1 includes the presence of low muscle mass (as a primary outcome) together with low muscle function (strength or performance) for sarcopenia diagnosis (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Since its publication, the EWGSOP1 became the most widely used operational definition for sarcopenia over the last 10 years. Markedly, the EWGSOP1 proposed a revised consensus on sarcopenia definition and diagnosis published in 2019 (EWGSOP2). Supported by recent evidences from the literature demonstrating that muscle strength better predicts muscle adverse outcomes (*e.g.* falls, fractures, physical disability, mortality) than muscle mass (SCHAAP; KOSTER; VISSER, 2013), the EWGSOP2 included low muscle strength as the primary outcome for sarcopenia diagnosis (instead of low muscle mass proposed in 2010) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). This significantly change the observed sarcopenia prevalence in different populations (PHU *et al.*, 2019; REISS *et al.*, 2019). However, the impact of EWGSOP2 when diagnosing sarcopenia in PLHIV is still unknown.

Thus, this study aimed to compare the prevalence of sarcopenia using both EWGSOP1 (first consensus) and EWGSOP2 (revised consensus) operational definitions among PLHIV. In addition, since the EWGSOP2 proposes different tests for the same parameter (muscle strength, muscle mass and physical function), we analyzed the agreement and correlation between these different tests. We hypothesized that the use of the recently published EWGSOP2 significantly decrease sarcopenia prevalence among PLHIV.

4.2.3 Methods

4.2.3.1 Study design

In this cross-sectional study, we evaluated the presence of sarcopenia in 213 subjects using both EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) and EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) operational definitions. To note, this population presents a higher prevalence of sarcopenia than people without HIV, in addition to presenting different traditional and HIV-related risk factors that contribute to the development of sarcopenia (AZIZ *et al.*, 2018; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014).

4.2.3.2 Subjects

PLHIV were recruited during April/2018 and December/2018 at the Londrina State University Hospital and the Integrated Center for Infectious Diseases of Londrina, in southern Brazil. Subjects were included according to the following criteria: (a) diagnosed with HIV-1 virus; (b) aged 18 years or more; (c) having cognitive and physical ability to understand and perform the proposed tests; and (d) absence of bone or physical problems that could be worsened by performing the proposed tests.

After interviewing and collecting data from 276 subjects, we excluded those subjects: (a) aged less than 30 years ($n=21$); (b) that reported having paralysis, rheumatism, arthritis or arthrosis, in any region of the body that could impair performance in the proposed tests and/or limit the performance of activities of daily living ($n=37$); and (c) that reported use of protein-based dietary supplements and/or anabolic drugs within 12 months prior to evaluation ($n=5$). The final sample was composed of 213 subjects (114 men and 99 women; mean age 49.4 ± 9.6 years; body mass index 25.9 ± 5.3 kg/m²). The study was approved by the Ethics Board Committee for Research Involving Human Subjects of the Londrina State University, and written informed consent was obtained from all subjects prior to any study procedures.

4.2.3.3 Demographic and clinical characteristics

Through interview and using an appropriate form, subjects self-reported: (a) race; (b) if they performed exercise and/or use of dietary supplements, hormones or anabolic steroids in the 12 months prior to the assessment; (c) presence of arthritis, rheumatism, paralysis or pregnancy; and d) employment status. In addition, the medical records were obtained from the health services where the subjects were attended and were consulted for the following data extraction: (a) the year of HIV diagnosis; (b) latest measures of HIV viral load, T-CD4+, and T-CD8+ lymphocyte counts; (c) T-CD4+ nadir; (d) the year of ART initiation; and (e) the composition of the current ART regimen.

4.2.3.4 Anthropometry and body composition

Total body mass was measured with an electronic Urano (Canoas, RS, Brazil) scale with resolution of 0.1 kg and height was measured with a stadiometer with 0.1 cm resolution. Body mass index was calculated as body mass (kg) divided by height (m²).

Body composition was estimated using a bioelectrical impedance device (BIA Analyzer, Rushford NanoElectroChemistry Company, Rushford, MN, USA), in accordance with the procedures described by Sardinha *et al.* (1998). Prior to completing the analysis, subjects were asked to not engage in any strenuous physical exercise in the last 24 hours and to remove any metal accessories. The procedure was conducted with subjects laying in a supine position with their legs and arms apart, and four electrodes were placed on the right side of the body. Appendicular skeletal muscle mass (ASM) was calculated using the equation proposed by Kyle *et al.* (2003), and divided by height squared (Appendicular skeletal muscle mass index, ASM/h²).

4.2.3.5 Muscle function measures

4.2.3.5.1 *Handgrip strength*

It is a measure of overall muscle strength and it was measured with a hydraulic hand-held dynamometer (SH 5001, Saehan Grip, South Korea). The research assistant followed a script and asked the participant about hand surgery or pain that could have influenced the results. After this initial screening, the research assistant explained how the dynamometer worked, demonstrated how the test should be performed, and adjusted the grip size of the dynamometer to the subject's hand size. During the test, the subject sat in a chair and kept the arm on the side of the body flexed at 90°. Subjects squeezed the dynamometer once with each hand as practice trials. After that, two trials were attempted with each hand, and all results were recorded on a form to the nearest 2 kilograms. The values presented were the mean of the best result of each hand. Verbal encouragement in order to motivate maximum effort during test was consistent.

4.2.3.5.2 *Chair stand*

It is a measure of muscle strength (EWGSOP2) and it is also a component of the Short Physical Performance Battery (SPPB). It consists of getting up completely from the chair as quickly as possible five times in a row, without stopping between repetitions. The time taken by the subject to complete all repetitions is recorded as a test result.

4.2.3.5.3 *Gait speed*

It is a measure of physical function and it is also a component of the SPPB. The gait speed test consists of walking a distance of four meters twice, with the fastest time being used to calculate the result (m/s).

4.2.3.5.4 *Static balance*

The balance test is a component of the SPPB. It involves positioning the feet in three different positions, which should be held for up to 10 seconds: (a) standing with the feet together (side-by-side standing); (b) standing with one foot partially in front (semi-tandem stand); and (c) standing with one foot forward (tandem stand).

4.2.3.5.5 *Short Physical Performance Battery*

The SPPB is used as a measure of overall physical function, and involves three tests already mentioned before: (a) static balance; (b) gait speed; and (c) chair stand. The final SPPB score can vary between zero and 12 points (GURALNIK *et al.*, 1994).

4.2.3.6 Sarcopenia assessment

The diagnosis of sarcopenia was done according to the EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) and the EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) operational definitions. Briefly, the EWGSOP1 recommends using the presence of both

low muscle mass and low muscle function (strength or performance) for the diagnosis of sarcopenia: pre-sarcopenia is characterized by low muscle mass; sarcopenia is characterized by low muscle mass, plus low muscle strength or low physical performance; severe sarcopenia is identified when all three criteria are met (low muscle mass, low muscle strength and low physical performance).

On the other hand, the EWGSOP2 uses low muscle strength as the primary parameter of sarcopenia; sarcopenia is probable (pre-sarcopenia) when low muscle strength only is detected. A sarcopenia diagnosis is confirmed by the presence of low muscle mass, and severe sarcopenia is considered in the presence of sarcopenia together with low physical performance. Full details of EWGSOP1 and EWGSOP2 operational definitions and suggested cutoffs can be seen in the Tables 1 and 2.

Table 1 - EWGSOP1 and EWGSOP2 operational definitions.

	EWGSOP1	EWGSOP2
Pre-sarcopenia	Low muscle mass	Low muscle strength
Sarcopenia	Pre-sarcopenia + Low muscle strength OR low physical performance	Pre-sarcopenia + Low muscle mass
Severe sarcopenia	Pre-sarcopenia + Low muscle strength + Low physical performance	Sarcopenia + Low physical performance

Source: Cruz-Jentoft et al. (2010) and Cruz-Jentoft et al. (2019).

Table 2 - EWGSOP1 and EWGSOP2 suggested cutoffs.

	EWGSOP1		EWGSOP2	
	Men	Women	Men	Women
Muscle strength				
Handgrip strength	<30 kg	<20 kg	<27 kg	<16 kg
Chair stand		-		>15 s
Muscle mass				
ASM		-	<20 kg	<15 kg
ASM/height ²	<7.26 kg/m ²	<5.5 kg/m ²	<7.0 kg/m ²	<5.5 kg/m ²
Physical function				
Gait speed		<0.8 m/s		≤0.8 m/s
SPPB		≤8 points score		≤8 points score

Source: Cruz-Jentoft et al. (2010) and Cruz-Jentoft et al. (2019).

Notes: ASM=Appendicular Skeletal Muscle Mass. SPPB=Short Physical Performance Battery.

4.2.3.7 Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as mean±standard deviation for continuous variables, and as absolute (relative) values for categorical variables. Cohen's kappa (k) was used to determine the agreement between the EWGSOP1 and the EWGSOP2 operational definitions in sarcopenia diagnosis, and between the different EWGSOP2 suggested tests to define low muscle strength, muscle mass and physical function. Cohen's kappa was interpreted according to Altman (1991), where a value less than 0.2 was considered "poor", between 0.21 and 0.4 was "fair", between 0.41 and 0.6 was "moderate", between 0.61 and 0.8 was "good", and between 0.81 and 1.0 was "very good". In addition, Pearson correlation (r) was calculated between the different EWGSOP2 suggested tests for muscle strength, muscle mass and physical function. Person correlation (r) was interpreted according to Cohen (COHEN, 1988), where a value between 0.2 and 0.49 was considered "small", between 0.5 and 0.79 was considered "medium", and between 0.8 and 1.0 was considered "large". Finally, chi-square test was used to analyze differences in contingency tables. All analyses were performed using SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a p -value<0.05 was considered significant.

4.2.4 Results

Data from 213 PLHIV were analyzed (53.5% of men). Subjects were approximately 49.4 ± 9.6 years old, predominately Black or Mixed (56.4%), and non-employed (62.4%). Subjects had been living with HIV for an average of 11.1 ± 7.4 years and 161 (75.8%) were undetectable for HIV viral load (<40 copies/mm³). The average body mass index was 25.9 ± 5.3 kg/m². Subjects characteristics are presented in Table 3.

Considering the same tests and measures (ASM/h², handgrip strength and SPPB), the prevalence of sarcopenia was 9.4% when using the EWGSOP1 operational definition and 1% when using the EWGSOP2 (Table 4). Similarly, the prevalence of pre-sarcopenia was 37.1% with EWGSOP1 and 3.8% with EWGSOP2. As the EWGSOP2 recommends different tests and measures for the same variable, the prevalence of sarcopenia using EWGSOP2 varied according to the tests and measures used. The agreement between the EWGSOP1 and the different EWGSOP2 sarcopenia prevalence ranged from $k=0.17$ to $k=0.29$, which are considered poor to fair agreements. Higher prevalence of sarcopenia and pre-sarcopenia were observed when EWGSOP1 operational definition was applied ($p<0.01$).

The EWGSOP2 recommends different tests for the measurement of the same variable when diagnosing sarcopenia (*Muscle strength*: handgrip strength or chair stand; *Muscle mass*: ASM or ASM/h²; *Physical function*: gait speed or SPPB). When these different tests were compared, we observed different correlation values between tests results (Figure 1). Correlations were small for muscle strength tests (handgrip strength and chair stand, $r=-0.23$, $p<0.01$), large for muscle mass measures (ASM and ASM/h², $r=0.88$, $p<0.01$), and medium for physical function tests (gait speed and SPPB, $r=0.64$, $p<0.01$). Similarly, we observed different agreement values to detect low muscle strength, muscle mass or physical function (Figure 2). Agreement was poor to detect low muscle strength ($k=0.07$), fair to detect low muscle mass ($k=0.39$), and moderate to detect low physical function ($k=0.52$).

Table 3 - Sample characteristics.

	Total (n=213)	Men (n=114)	Women (n=99)	p
Age (years)	49.4±9.6	48.8±9.9	50.2±9.2	0.29
Body mass index (kg/m ²)	25.9±5.3	24.9±4.4	27.1±6.1	<0.01
Race				
Black or Black Mixed	120 (56.4)	67 (58.8)	53 (53.6)	0.54
White, Asian or Brazilian Indian	93 (43.6)	47 (41.2)	46 (46.4)	
Employment status				
Employed	80 (37.6)	67 (58.8)	66 (66.7)	0.29
Non-employed*	133 (62.4)	47 (41.2)	33 (33.3)	
Time living with HIV (years)	11.1±7.4	10.1±7.2	12.2±7.6	0.04
Time of ART use (years)	9.2±6.6	8.5±6.1	10.0±7.1	0.15
CD4+ lymphocytes				
≤500 cels/mm ³	85 (39.9)	52 (45.0)	34 (34.0)	0.14
>500 cels/mm ³	128 (60.1)	62 (55.0)	65 (66.0)	
CD8+ lymphocytes (cels/mm ³)	1046.3±545.7	1077.6±602.6	1010.5±472.9	0.57
CD4+ nadir				
≤200 cels/mm ³	107 (50.1)	63 (58.3)	39 (40.6)	0.02
>200 cels/mm ³	106 (49.9)	45 (41.7)	57 (59.4)	

(continue)

	Total (n=213)	Men (n=114)	Women (n=99)	p
HIV viral load (copies/mm ³)				
<40 (undetectable)	161 (75.8)	86 (75.5)	75 (76.3)	1.00
≥40 (detectable)	52 (24.8)	28 (24.5)	24 (23.7)	
ART regimen composition				
NRTI + PI	99 (46.8)	57 (50.0)	42 (42.4)	0.33
NRTI + NNRTI	58 (27.2)	32 (28.1)	26 (26.3)	
NRTI + II	29 (13.6)	18 (15.8)	11 (11.1)	
NRTI + PI + II	11 (5.2)	3 (2.6)	8 (8.1)	
Other	16 (7.5)	4 (3.5)	12 (12.1)	
Handgrip strength (kg)	34.0±10.5	40.8±8.8	26.2±5.8	<0.01
Chair stand test (s)	12.9±4.2	12.7±4.6	13.2±3.6	0.09
ASM (kg)	9.0±1.7	10.2±1.2	7.7±1.1	<0.01
ASMI (kg/m ²)	7.6±1.2	8.1±1.1	6.9±1.1	<0.01

Source: The author himself.

Notes: ART=HIV Antiretroviral Therapy. NRTI=Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. NNRTI=Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. PI=Protease Inhibitor. II=Integrase Inhibitor. ASM=Appendicular Skeletal Muscle Mass. ASMI=Appendicular Skeletal Muscle Mass Index. Non-employed category involves unemployed, stay-at-home, student and retired subjects. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation, and categorical variables are expressed as absolute (relative) values.

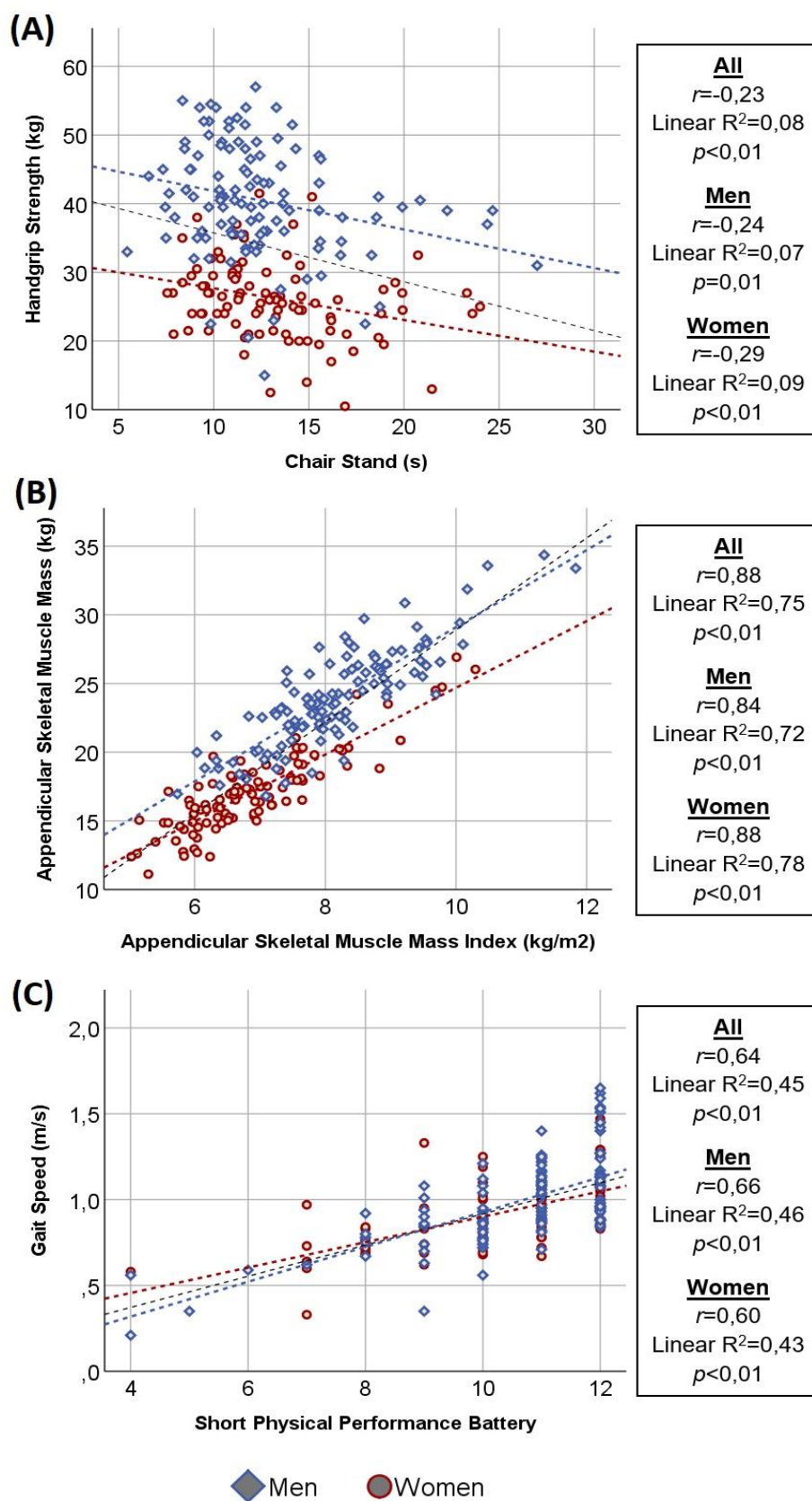
Table 4 - Prevalence of sarcopenia and pre-sarcopenia according to the EWGSOP1 and the EWGSOP2 operational definitions.

	Total (n=213)		Men (n=114)		Women (n=99)	
	Pre-SP	SP	Pre-SP	SP	Pre-SP	SP
EWGSOP1						
ASM/h ² + HG or SPPB	79 (37.1)	20 (9.4)	68 (59.6)	13 (11.4)	11 (11.1)	7 (7.1)
EWGSOP2						
HG + ASM/h ²	8 (3.8)	2 (1.0)	4 (3.5)	2 (1.8)	4 (4.0)	0
HG + ASM	5 (2.3)	5 (2.3)	2 (1.8)	4 (3.5)	3 (3.0)	1 (1.0)
CS + ASM/h ²	42 (19.8)	3 (1.4)	20 (17.7)	2 (1.8)	22 (22.2)	1 (1.0)
CS + ASM	37 (17.5)	8 (3.8)	19 (16.8)	3 (2.7)	18 (18.2)	5 (5.0)

Source: The author himself.

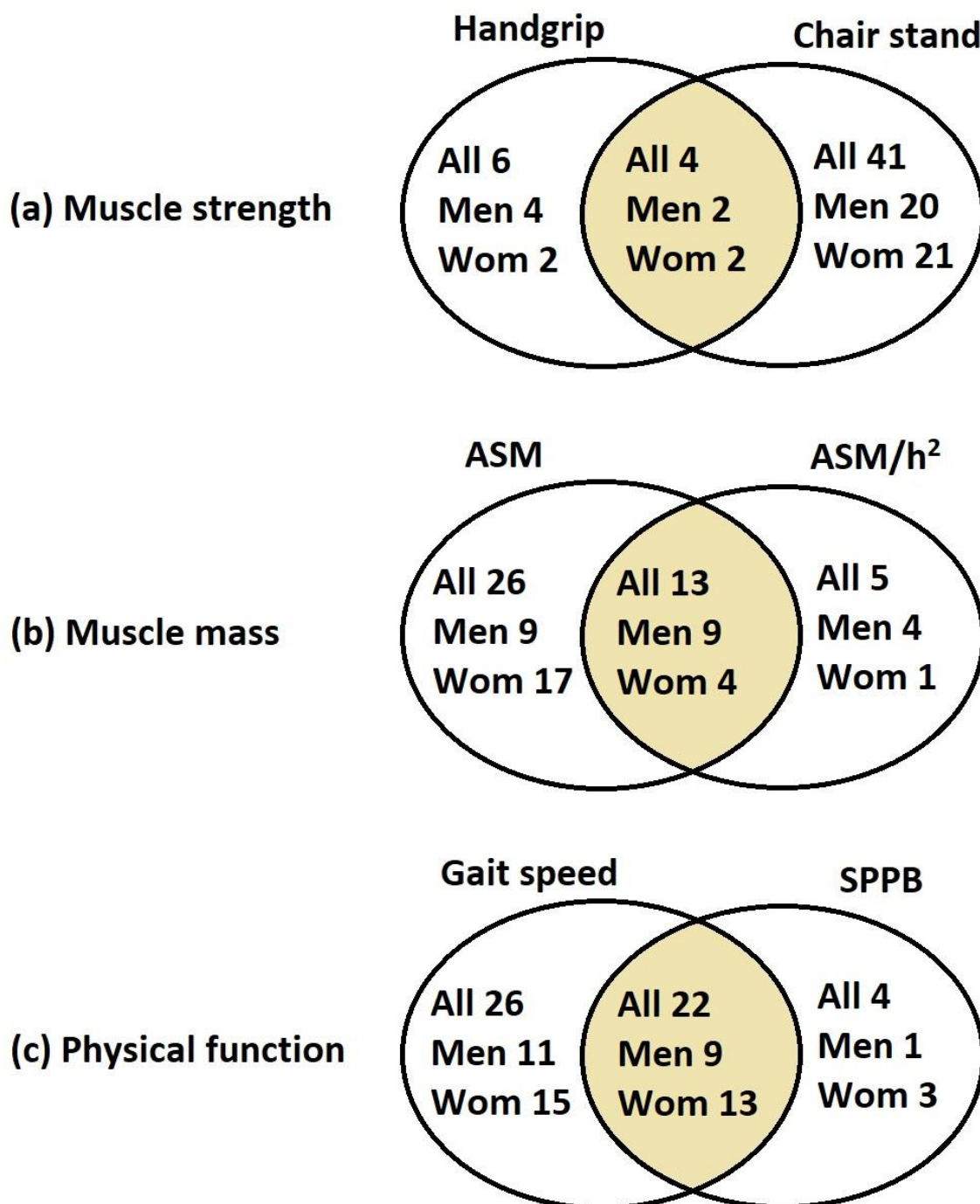
Notes: Pre-SP=Pre-sarcopenia (or probable sarcopenia). SP=Sarcopenia (plus severe sarcopenia). ASM=Appendicular Skeletal Muscle Mass. HG=Handgrip Strength. SPPB=Short Physical Performance Battery. CS=Chair Stand. Data are expressed as absolute (relative) values.

Figure 1 - Correlations between different tests proposed by the EWGSOP2 for the measurement of: (a) muscle strength, (b) muscle mass and (c) physical function.



Source: The author himself.

Figure 2 - Concordance of individual cases classified as below the recommended cutoffs proposed by the EWGSOP2 for each test. The observed Cohen's kappa were: (a) Muscle strength $k=0.07$; (b) Muscle mass $k=0.39$; (c) Physical function $k=0.52$. ASM=Appendicular Skeletal Muscle Mass. SPPB=Short Physical Performance Battery.



Source: The author himself.

4.2.5 Discussion

The main findings of this study were that there is a low agreement between the EWGSOP1 and the EWGSOP2 operational definitions in detecting sarcopenia and pre-sarcopenia among PLHIV. A higher prevalence of sarcopenia was observed when the EWGSOP1 operational definition was applied. Moreover, there is only a small correlation between the EWGSOP2 suggested tests to measure muscle strength (handgrip strength and chair stand), yielding a different sarcopenia prevalence depending on the test chosen.

The publication of the EWGSOP1 in 2010 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) and now the EWGSOP2 in 2019 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) are great advances in the study and understanding of sarcopenia. Although other international study groups have been discussing the topic (e.g. International Working Group on Sarcopenia (FIELDING *et al.*, 2011), the Special Interest Group on cachexia-anorexia of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (MUSCARITOLI *et al.*, 2010), and others) the EWGSOP1 was the first to provide a systematized algorithm, to propose specific tests, and to set cutoffs for sarcopenia determination. Since the EWGSOP1 publication, different aspects of the link between muscle pathology and adverse health outcomes have been identified, and there are recent evidences from the literature demonstrating that muscle strength is better than muscle mass in predicting adverse outcomes (e.g. risk of falls, mobility disorders, loss of independence, mortality) (SCHAAP; KOSTER; VISSER, 2013). These evidences lead to the development of the EWGSOP2, which proposes the use of low muscle strength as primary outcome for sarcopenia determination. However, comparison between EWGSOP1 and EWGSOP2 operational definitions yielded different results on sarcopenia prevalence both in our subjects and others (PHU *et al.*, 2019; REISS *et al.*, 2019). The low agreement observed between EWGSOP1 and EWGSOP2 can be mostly explained by three factors: 1) muscle strength coming to the forefront and being recognized as the primary outcome when assessing sarcopenia, instead of muscle mass; 2) small correlations between revised cutoffs and alternative tests proposed in the EWGSOP2; and 3) reduction in the proposed cutoffs to detect low muscle strength using handgrip strength (EWGSOP1: <30 kg for men and <20 kg for women; EWGSOP2: <27 kg for men and <16 kg for women) and to detect low muscle mass using ASM/h² (EWGSOP1: <7.26 kg/m² for men and <5.5 kg/m² for women;

EWGSOP2: $<7 \text{ kg/m}^2$ for men and $<5.5 \text{ kg/m}^2$ for women).

The EWGSOP2 states that muscle strength is better than muscle mass in predicting adverse outcomes (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Different authors have investigated the relationship between muscle mass, muscle strength and adverse outcomes, gathering evidence that supports this idea. For example, Leong *et al.* (2015) analyzed data from 139,691 subjects enrolled in the PURE study, and demonstrated that handgrip strength was inversely associated with all-cause mortality; handgrip strength was also a stronger predictor of all-cause and cardiovascular mortality than systolic blood pressure. To compare muscle strength and muscle mass measures, Menant *et al.* (2017) investigated whether different operational definitions of sarcopenia predicted important functional and health outcomes in 419 older subjects (mean age 81.2 ± 4.5 , 49 % female) and concluded that a simple lower limb strength assessment was at least as effective in predicting balance, functional mobility and falls in older people as more expensive and time-consuming muscle mass-based measures. Similarly, Schaap *et al.* (2013) observed that low muscle strength was associated with functional decline, and this result was not observed for low muscle mass. Contrarily, there are some criticism to the incorporation of muscle function measures to the operational definition of sarcopenia. Dawson-Hughes & Bischoff-Ferrari (2016) demonstrated that at a given sarcopenia prevalence of about 11%, ASM/h^2 was a significant predictor of falls whereas ASM/h^2 with handgrip strength and/or gait speed was not. Following evidence that operational definitions employing muscle mass and functional assessments yield lower sarcopenia prevalence and high variation compared to operational definitions employing muscle mass only, these authors suggests that ASM/h^2 alone should be used to define sarcopenia operationally (DAWSON-HUGHES; BISCHOFF-FERRARI, 2016). Moreover, the potential benefits of incorporating functional measures along with measurements of ASM do not outweigh its difficulties; for example, functional measurements add considerably variability and are harder to standardize than DEXA-based ASM measurements. This difficulty can generate a variability across protocols. Even though recent proposed operational definitions are incorporating functional measurements, more research is needed on this topic.

Notably, EWGSOP2 facilitates the detection of sarcopenia by recommending simple and specific cutoffs. According to the authors, EWGSOP2 recommendations focus on European populations and use of normative references

(healthy young adults) whenever possible. Cutoffs are usually set at -2 standard deviations compared to the mean reference value. Before, EWGSOP1 suggested several cutoffs on muscle mass, strength and physical function, making sarcopenia determination complex (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Although the EWGSOP2 proposed one single cutoff for each test/measurement and improved this issue, there is still a low agreement between different tests aiming to measure the same variable. For example, in our sample, the agreement between handgrip strength and chair stand tests in detecting low muscle strength was poor ($k=0.07$). The proposed cutoffs for each test have independently been linked to adverse outcomes. When applying handgrip strength, the cutoffs of less than 26 kg for men and less than 16 for women were associated with mobility impairment (ALLEY *et al.*, 2014). Also, the cutoff of 15 seconds for chair stand was a predictor of recurrent falls in a sample of community-living elderly subjects aged 65 and older (BUATOIS *et al.*, 2008). However, our data showed a small correlation between handgrip strength and chair stand tests values ($r=-0.23$), and there is not an indication in the literature that the proposed cutoffs for each test equal to the same adverse outcomes.

Among EWGSOP2 goals, the publication of the revised consensus aimed at facilitating early detection of sarcopenia in clinical practice (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). However, some changes that were done do not seem to contribute achieving this goal. For example, EWGSOP2 advise the use of -2.5 standard deviations for more conservative diagnosis when measuring handgrip strength (against the cutoffs usually set at -2 standard deviations compared to the mean reference value). It seems to be more sensitive in men, since EWGSOP2 yielded fewer cases of sarcopenia and pre-sarcopenia among male subjects. Also, ASM/h^2 cutoffs have been lowered in men, but not in women. Among PLHIV, there are reports in the literature of sex differences regarding muscle strength and muscle mass, indicating that muscle mass and strength are more impaired in men than in women living with HIV. Yarasheski *et al.* (2011) reported that muscle mass was lower in men living with HIV with controls, whereas women living with HIV had slightly higher muscle mass than control women after multivariable adjustment. Also, Oliveira *et al.* (2017) compared muscle strength between PLHIV and people without HIV, and observed that dynamic and isokinetic strength was impaired in men living with HIV, but not in women. Thus, changes in cutoffs carried on EWGSOP2 could not facilitate early detection of sarcopenia in men living with HIV, which is a subgroup that deserves more attention regarding losses in

muscle mass and strength.

As practical implications, different choices of operational definitions and diagnostic tools lead to a difference in the identification of sarcopenia cases. Similarly, these differences have also been observed by other authors (BEAUDART *et al.*, 2015; BIJLSMA *et al.*, 2013; BISCHOFF-FERRARI *et al.*, 2015). It is a concern in the clinical setting and in the identification of sarcopenia cases at patient individual-level; if a more conservative definition is used, early identification and application of prevention strategies could not be referred to the subject because of being classified as non-sarcopenic. Furthermore, the applied operational definition of sarcopenia seems to impact the prediction of clinical outcomes, adding challenges in developing effective strategies to reduce sarcopenia (BISCHOFF-FERRARI *et al.*, 2015).

Among the study limitations, the results were observed in a clinical sample of PLHIV and does not allow conclusions to be drawn about people living with other diseases. Furthermore, we did not apply the suggested algorithms for sarcopenia case-finding. EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010) algorithm suggests that screening should start by measuring gait speed, while EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) algorithm suggests to find cases through the application of SARC-F (a five-item questionnaire that is self-reported by patients as a screen for sarcopenia risk) or clinical suspicion. Otherwise, we assessed muscle mass, muscle strength and physical function, and categorized the subjects according to the proposed operational definitions. Future comparisons could be extended to other clinical populations, following the proposed algorithms.

In summary, we observed low agreement between EWGSOP1 and EWGSOP2 operational definitions in detecting sarcopenia and pre-sarcopenia among PLHIV. It can be explained by muscle strength being recognized as the primary outcome when assessing sarcopenia in EWGSOP2, instead of muscle mass. Small correlations between revised cutoffs and alternate tests, and reduction in the proposed cutoffs to detect low muscle strength and low muscle mass in the EWGSOP2 also influenced the results.

4.3 ARTIGO 3 – MODERATORS OF SARCOPENIA AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV

4.3.1 Resumo

Introdução: A infecção pelo HIV tem sido historicamente associada à perda de massa muscular, força muscular e incapacidade física. Embora estudos tenham determinado a prevalência de sarcopenia entre PVHIV, poucos deles investigaram os moderadores de sarcopenia específicos nesta população. O objetivo deste estudo foi determinar os principais moderadores de sarcopenia em PVHIV.

Métodos: 213 indivíduos (114 homens e 99 mulheres; idade média 49,4±9,6 anos; IMC 25,9±5,3 kg/m²) foram avaliados quanto à presença de sarcopenia de acordo com duas definições operacionais diferentes: sarcopenia como baixa massa muscular e sarcopenia como baixa massa e função muscular. Modelos de regressão logística multivariada foram usados para analisar a associação entre as duas definições operacionais de sarcopenia com fatores sociodemográficos e relacionados ao HIV. Os modelos finais ajustados incluíram todos os parâmetros com $p \leq 0,2$ e foram ajustados para idade, sexo e IMC, independentemente da significância destas variáveis.

Resultados: A prevalência de sarcopenia como baixa massa muscular foi de 46,5% ($n=99$). Quando a sarcopenia foi definida operacionalmente como baixa massa muscular, o modelo final ajustado incluiu maior IMC (OR=0,69; IC 95%=0,61-0,79; $p < 0,01$), maior tempo de uso da TARV (OR=0,91; IC 95%=0,85-0,97; $p < 0,01$) e maior nadir de CD4+ (OR=0,99; IC 95%=0,98-0,99; $p=0,01$) que foram associados a uma menor probabilidade de exibir sarcopenia (baixa massa muscular). Por outro lado, os homens foram 15,22 vezes mais propensos a exibir sarcopenia (baixa massa muscular) do que as mulheres (IC 95%=6,29-36,78; $p < 0,01$). Quando a sarcopenia foi definida como baixa massa e função muscular, a prevalência de pré-sarcopenia foi de 37,1% ($n=79$) e de sarcopenia foi de 9,4% ($n=20$). O modelo de regressão logística ajustado final incluiu IMC mais alto (OR=0,78; IC 95%=0,66-0,93; $p < 0,01$) e maior razão CD4/CD8 (OR=0,12; IC 95%=0,02-0,75; $p=0,02$) que foram associados a uma menor probabilidade de exibir sarcopenia (baixa massa e função muscular). Por outro lado, cada ano de idade adicional refletiu em 8% mais chances de exibir sarcopenia (baixa massa e função muscular; OR=1,08; IC 95%=1,02-1,15; $p=0,01$).

Conclusão: Alguns fatores específicos relacionados ao HIV estão associados à ocorrência de sarcopenia, juntamente com os fatores de risco tradicionais da

sarcopenia.

4.3.2 Introduction

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with a greater probability of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Among the consequences, sarcopenia increases the hospitalization costs (SOUSA *et al.*, 2016) and is a predictor of all-cause mortality among older people (CHANG, 2016; LIU *et al.*, 2017). Although ageing is the primary cause of sarcopenia, other three factors has been recognized to lead to this condition (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019): 1) systemic diseases, especially those that increase inflammatory processes; 2) physical inactivity; and 3) inadequate intake of energy or protein.

The Human Immunodeficiency Virus infection (HIV) has long been associated with loss of muscle mass, muscle strength and physical disability. Studies recently demonstrated that people living with HIV (PLHIV) experience more muscle loss and weakness than people without HIV, despite viral suppression promoted by antiretroviral therapy (ART) (GOMES-NETO *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2017; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014). In addition, PLHIV present impairment in several recognized cause of sarcopenia: aging (considering the increased life expectancy (GUELER *et al.*, 2016), persistent low-grade inflammation (BOURGI; WANJALLA; KOETHE, 2018), physical inactivity (VANCAMPFORT *et al.*, 2018), food insecurity and malnutrition are highly prevalent in lower economic contexts (BENZKRI *et al.*, 2015; DEROSE *et al.*, 2017). Considering this scenario, our research group recently demonstrated the prevalence of overall sarcopenia is 23.7% in PLHIV (data not published). However, when revised with care, only few studies in the literature addressed sarcopenia as a primary outcome and studied the specific moderators of sarcopenia. In addition, most studies were not well powered because of not enrolling an adequate sample size. Finally, we observed important differences in sarcopenia prevalence regarding the operational definition adopted. Thus, the purpose of this study is to determine the main moderators of sarcopenia in PLHIV. Our hypothesis is that there are factors specific to HIV infection that act as moderators of sarcopenia in this population, and that can be used to identify subjects at increased risk of developing sarcopenia.

4.3.3 Methods

4.3.3.1 Participants

For this cross-sectional study, PLHIV were recruited during April/2018 and December/2018 at the Londrina State University Hospital and the Integrated Center for Infectious Diseases of Londrina, in southern Brazil. Subjects were included according to the following criteria: diagnosed with HIV-1 virus; aged 18 years or more; having cognitive and physical ability to understand and perform the proposed tests; absence of bone or physical problems that could be worsened by performing the proposed tests.

After interviewing and collecting data from 276 subjects, we excluded those subjects: aged less than 30 years ($n=21$); that reported having paralysis, rheumatism, arthritis or arthrosis, in any region of the body that could impair performance in the proposed tests and/or limit the performance of activities of daily living ($n=37$); that reported use of protein-based dietary supplements and/or anabolic drugs within 12 months prior to evaluation ($n=5$).

The final sample was composed of 213 subjects (114 men and 99 women; mean age 49.4 ± 9.6 years; body mass index 25.9 ± 5.3 kg/m²). The study was approved by the Ethics Board Committee for Research Involving Human Subjects of the Londrina State University, and written informed consent was obtained from all subjects prior to any study procedures.

4.3.3.2 Design

Subjects were assessed at the same time of recruitment at the health services where the subjects were attended. After invitation, the subjects who agreed to participate proceeded with the explanation and signature of a written informed consent. Then, the data collection team collected demographic characteristics and started sarcopenia assessments, which took about 15 to 20 minutes for each patient. All patients were volunteers and did not receive any kind of compensation.

Data was collected by exercise science and physical therapy professionals. All team members went through a training to standardize procedures

and techniques.

4.3.3.3 Demographic and clinical characteristics

Through interview and using an appropriate form, subjects self-reported: race; if they performed exercise and/or use of dietary supplements, hormones or anabolic steroids in the 12 months prior to the assessment; presence of arthritis, rheumatism, paralysis or pregnancy; educational level; employment status; financial income; use of cigarettes; comorbidities and other medications.

In addition, the medical records were obtained from the health services where the subjects were attended and were consulted for the following data extraction: the year of HIV diagnosis; latest measures of HIV viral load, CD4+, and CD8+ lymphocyte counts; CD4+ nadir; the year of ART initiation; and the composition of the current ART regimen.

4.3.3.4 Sarcopenia assessment

4.3.3.4.1 *Anthropometry and muscle mass*

Total body mass was measured with an electronic Urano (Canoas, RS, Brazil) scale with resolution of 0.1 kg and height was measured with a stadiometer with 0.1 cm resolution. Body mass index (BMI) was calculated as body mass (kg) divided by height (m²).

Skeletal muscle mass was estimated using a bioelectrical impedance device (BIA Analyzer, Rushford NanoElectroChemistry Company, Rushford, MN, USA), in accordance with the procedures described by Sardinha *et al.* (1998). Prior to completing the analysis, subjects were asked to not engage in any strenuous physical exercise in the last 24 hours and to remove any metal accessories. The procedure was conducted with subjects laying in a supine position with their legs and arms apart, and four electrodes were placed on the right side of the body. Total skeletal muscle mass was estimated using the equation proposed by Janssen *et al.* (2000), and divided by height squared (Total skeletal muscle mass index, SMI).

4.3.3.4.2 *Muscle strength*

Muscle strength was measured through handgrip strength test, using a hydraulic hand-held dynamometer (SH 5001, Saehan Grip, South Korea). The research assistant followed a script and asked the participant about hand surgery or pain that could have influenced the results. After this initial screening, the research assistant explained how the dynamometer worked, demonstrated how the test should be performed, and adjusted the grip size of the dynamometer to the subject's hand size. During the test, the subject sat in a chair and kept the arm on the side of the body flexed at 90°. Subjects squeezed the dynamometer once with each hand as practice trials. After that, two trials were attempted with each hand, and all results were recorded on a form to the nearest 2 kilograms. The values presented were the mean of the best result of each hand. Verbal encouragement in order to motivate maximum effort during test was consistent.

4.3.3.4.3 *Physical performance*

Physical performance was evaluated using the Short Physical Performance Battery (SPPB), which involves three different tests:

- a) static balance;
- b) gait speed;
- c) chair stand.

The chair stand test consists of getting up completely from the chair as quickly as possible five times in a row, without stopping between repetitions. The time taken by the subject to complete all repetitions is recorded as a test result. The gait speed test consists of walking a distance of four meters twice, with the fastest time being used to calculate the result (m/s). The balance test involves positioning the feet in three different positions, which should be held for up to 10 seconds:

- a) standing with the feet together (side-by-side standing);
- b) standing with one foot partially in front (semi-tandem stand);
- c) standing with one foot forward (tandem stand).

The results of each individual test is calculated, and the final SPPB score can vary between zero and 12 points (GURALNIK *et al.*, 1994).

4.3.3.4.4 Operational definition of sarcopenia

The diagnosis of sarcopenia was done according to two different operational definitions: 1) sarcopenia as low muscle mass, and 2) sarcopenia as low muscle mass and function. Sarcopenia as low muscle mass was determined using cutoffs suggested by Janssen *et al.* (2004). SMI was defined as low when values were ≤ 10.75 kg/m² for men and ≤ 6.75 kg/m² for women. Sarcopenia as low muscle mass and muscle function was suggested by the EWGSOP1 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). According to EWGSOP1, pre-sarcopenia is characterized by low muscle mass, and sarcopenia is characterized by low muscle mass plus low muscle strength or low physical performance. In addition to Janssen's cutoffs for SMI, handgrip strength was defined as low when values were < 30 kg for men and < 20 kg for women, and SPPB was defined as low when score was ≤ 8 points.

4.3.3.5 Statistical analysis

An a priori sample size calculation considered adequate a $n \geq 195$ subjects, based on 95% level of confidence, 24% proportion, and 6% precision (obtained from our own metanalysis, Paper 1) for an infinite population to determine the prevalence of sarcopenia among PLHIV (NAING; WINN; RUSLI, 2006).

Descriptive statistics are presented as mean \pm standard deviation for continuous variables, and as absolute (relative) values for categorical variables. Data normality was verified by the Kolmogorov-Smirnov test. When comparing the differences in continuous variables, Student's *t*-test and Mann-Whitney were performed for parametric and non-parametric variables, respectively. Chi-square test was used to assess the association between categorical variables.

Multivariate logistic regression was used to analyze the association between the two operational definitions of sarcopenia with sociodemographic and HIV-related factors. Initially, binary logistic regression was performed with all parameters (age, BMI, sex, race, schooling, employment status, monthly income, smoking status, time living with HIV, time of ART use, CD4+ lymphocytes, CD4/CD8 ratio, CD4+ nadir, HIV viral load, and presence of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes). Parameters with $p \leq 0.2$ were considered into the final model. Multivariate model was adjusted for age, sex and body mass index regardless of significance. Factors included

in the final model of sarcopenia as low muscle mass were age, BMI, sex, time of ART use and CD4+ nadir. Factors included in the final model of sarcopenia as low muscle mass and function were age, BMI, sex and CD4/CD8 ratio.

All analyses were performed using SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a p -value <0.05 was considered significant.

4.3.4 Results

This study included 213 PLHIV (53.5% of men), with 49.4 ± 9.6 years on average, predominately Black or Mixed (56.4%), and non-employed (62.4%). Subjects had been living with HIV for an average of 11.1 ± 7.4 years and 161 (75.8%) were undetectable for HIV viral load (<40 copies/ mm^3). The average BMI was 25.9 ± 5.3 kg/m^2 . When comparing men vs women ($p<0.05$), men had lower BMI, higher monthly income, more subjects who were current smokers, less time living with HIV, lower CD4/CD8 ratio, low CD4+ nadir, and lower hypertension prevalence. Complete sample characteristics is presented in Table 1.

When analyzing sarcopenia prevalence (Table 2), differences between sarcopenic and non-sarcopenic subjects (Table 3), and sarcopenia predictors (Tables 4 and 5), sarcopenia was defined according to two operational definitions: 1) sarcopenia as low muscle mass or; 2) sarcopenia as low muscle mass and function.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics.

	Total (n=213)	Men (n=114)	Women (n=99)	p
Age (years)	49.4±9.6	48.8±9.9	50.2±9.2	0.29
50 years of age or more	112 (52.6)	56 (49.1)	56 (56.6)	0.28
Body mass index (kg/m ²)	25.9±5.3	24.9±4.4	27.1±6.1	<0.01
Race				
Black or Black Mixed	120 (56.4)	67 (58.8)	53 (53.6)	0.54
White, Asian or Brazilian Indian	93 (43.6)	47 (41.2)	46 (46.4)	
Schooling				
<8 years of school	88 (41.3)	43 (37.7)	45 (45.5)	0.25
≥8 years of school	125 (58.7)	71 (62.3)	54 (54.5)	
Employment status				
Employed	80 (37.6)	67 (58.8)	66 (66.7)	0.29
Non-employed*	133 (62.4)	47 (41.2)	33 (33.3)	
Monthly income				
<1 minimum wage	98 (46.0)	43 (38.1)	54 (55.1)	0.01
≥1 minimum wage	115 (54.0)	70 (61.9)	44 (44.9)	
Smoking status				
Non-smoker	92 (43.2)	40 (35.1)	52 (52.5)	0.02
Former smoker	55 (25.8)	31 (27.2)	24 (24.2)	
Current smoker	66 (31.0)	43 (37.7)	23 (23.2)	
Time living with HIV (years)	11.1±7.4	10.1±7.2	12.2±7.6	0.04
Time of ART use (years)	9.2±6.6	8.5±6.1	10.0±7.1	0.15
CD4+ lymphocytes				
≤500 cels/mm ³	85 (39.9)	52 (45.0)	34 (34.0)	0.14
>500 cels/mm ³	128 (60.1)	62 (55.0)	65 (66.0)	
CD4/CD8 ratio	0.67±0.42	0.59±0.38	0.77±0.45	<0.01
CD4+ nadir				
≤200 cels/mm ³	107 (50.1)	63 (58.3)	39 (40.6)	0.02
>200 cels/mm ³	106 (49.9)	45 (41.7)	57 (59.4)	

(continue)

	Total (n=213)	Men (n=114)	Women (n=99)	p
HIV viral load (copies/mm ³)				
<40 (undetectable)	161 (75.8)	86 (75.5)	75 (76.3)	1.00
≥40 (detectable)	52 (24.8)	28 (24.5)	24 (23.7)	
ART regimen composition				
NRTI + PI	99 (46.8)	57 (50.0)	42 (42.4)	0.33
NRTI + NNRTI	58 (27.2)	32 (28.1)	26 (26.3)	
NRTI + II	29 (13.6)	18 (15.8)	11 (11.1)	
NRTI + PI + II	11 (5.2)	3 (2.6)	8 (8.1)	
Other	16 (7.5)	4 (3.5)	12 (12.1)	
Comorbidities				
Hypertension	45 (21.1)	17 (14.9)	28 (28.3)	0.02
Hypercholesterolemia	50 (23.5)	25 (21.9)	25 (25.3)	0.57
Diabetes	28 (13.1)	16 (14.0)	12 (12.1)	0.68

Source: The author himself.

Notes: ART=HIV Antiretroviral Therapy. NRTI=Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. NNRTI=Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. PI=Protease Inhibitor. II=Integrase Inhibitor. Non-employed category involves unemployed, stay-at-home, student and retired subjects. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation, and categorical variables are expressed as absolute (relative) values.

Table 2 - Prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia according to different factors.

	Low muscle mass	Low muscle mass and function	
		Pre sarcopenia	Sarcopenia
Overall (<i>n</i> =213)	99 (46.5)	79 (37.1)	20 (9.4)
Sex			
Male (<i>n</i> =114)	81 (71.0)*	68 (59.6)	13 (11.4)
Female (<i>n</i> =99)	18 (18.2)	11 (11.1)	7 (7.1)
Age group			
30 to 39 (<i>n</i> =36)	17 (47.2)	16 (44.4)	1 (2.8)
40 to 49 (<i>n</i> =65)	27 (41.5)	22 (33.8)	5 (7.7)
50 to 59 (<i>n</i> =82)	41 (50.0)	32 (39.0)	9 (11.0)
60 to 82 (<i>n</i> =30)	14 (46.7)	9 (30.0)	5 (16.7)
Age			
Less than 50 years (<i>n</i> =101)	44 (43.5)	38 (37.6)	6 (5.9)
50 years or more (<i>n</i> =112)	55 (49.1)	41 (36.6)	14 (12.5)
Body mass index			
<25 kg/m ² (<i>n</i> =103)	70 (67.9)*	54 (52.4)	16 (15.5)*
25 to 29.9 kg/m ² (<i>n</i> =76)	26 (34.1)	22 (28.9)	4 (5.2)
≥30 kg/m ² (<i>n</i> =34)	3 (8.8)	3 (8.8)	0
Race			
Black or Black Mixed (<i>n</i> =120)	58 (48.4)	47 (39.2)	11 (9.2)
White, Asian or Brazilian Indian (<i>n</i> =93)	41 (44.1)	32 (34.4)	9 (9.7)
Schooling			
<8 years of school (<i>n</i> =88)	37 (42.1)	27 (30.7)	10 (11.4)
≥8 years of school (<i>n</i> =125)	62 (49.6)	52 (41.6)	10 (8.0)
Employment status			
Employed (<i>n</i> =80)	32 (40.1)	27 (33.8)	5 (6.3)
Non-employed* (<i>n</i> =133)	67 (50.4)	52 (39.1)	15 (11.3)
Monthly income			
<1 minimum wage (<i>n</i> =98)	44 (44.9)	33 (33.7)	11 (11.2)
≥1 minimum wage (<i>n</i> =115)	55 (47.8)	46 (40.0)	9 (7.8)

(continue)

	Low muscle mass	Low muscle mass and function	
		Pre sarcopenia	Sarcopenia
Smoking status			
Non-smoker (<i>n</i> =92)	33 (35.9)*	25 (27.2)	8 (8.7)
Former smoker (<i>n</i> =55)	27 (49.1)	21 (38.2)	6 (10.9)
Current smoker (<i>n</i> =66)	39 (59.1)	33 (50.0)	6 (9.1)
CD4+ lymphocytes			
≤500 cels/mm ³ (<i>n</i> =85)	47 (55.3)*	35 (41.2)	12 (14.1)*
>500 cels/mm ³ (<i>n</i> =128)	52 (40.7)	44 (34.4)	8 (6.3)
CD4+ nadir			
≤200 cels/mm ³ (<i>n</i> =107)	60 (56.0)*	46 (42.9)	14 (13.1)*
>200 cels/mm ³ (<i>n</i> =106)	39 (36.8)	33 (31.1)	6 (5.7)
HIV viral load (copies/mm ³)			
<40 (undetectable) (<i>n</i> =161)	71 (44.1)	57 (35.4)	14 (8.7)
≥40 (detectable) (<i>n</i> =52)	28 (53.8)	22 (42.3)	6 (11.5)

Source: The author himself.

Notes: **p*<0.05 between sarcopenia and no sarcopenia categories (for each operational definition). Non-employed category involves unemployed, stay-at-home, student and retired subjects. Variables are expressed as absolute (relative) values.

Table 3 - Comparison between subjects with and without sarcopenia.

	Sarcopenia as low muscle mass		Sarcopenia as low muscle mass and function	
	No sarcopenia (<i>n</i> =114)	Sarcopenia (<i>n</i> =99)	No sarcopenia (<i>n</i> =193)	Sarcopenia (<i>n</i> =20)
Age (years)	49.1±9.5	49.7±9.7	48.9±9.6	54.3±8.2*
50 years of age or more	57 (50.0)	55 (55.6)	98 (50.8)	14 (70.0)
Body mass index (kg/m ²)	28.2±5.7	23.3±3.3**	26.3±5.4	22.4±2.6**
Male sex	33 (28.9)	81 (81.8)**	101 (52.3)	13 (65.0)
Race				
Black or Black Mixed	62 (54.5)	58 (58.6)	109 (56.5)	11 (55.0)
White, Asian or Brazilian Indian	52 (45.5)	41 (41.4)	84 (43.5)	9 (45.0)
Schooling				
<8 years of school	51 (44.7)	37 (37.4)	78 (40.4)	10 (50.0)
≥8 years of school	63 (55.3)	62 (62.6)	115 (59.6)	10 (50.0)
Employment status				
Employed	48 (42.1)	32 (32.3)	75 (38.9)	5 (25.0)
Non-employed*	66 (57.9)	67 (67.7)	118 (61.1)	15 (75.0)
Monthly income				
<1 minimum wage	54 (47.3)	44 (44.4)	87 (45.0)	11 (55.0)
≥1 minimum wage	60 (52.7)	55 (55.6)	106 (55.0)	9 (45.0)

(continue)

	Sarcopenia as low muscle mass		Sarcopenia as low muscle mass and function	
	No sarcopenia (<i>n</i> =114)	Sarcopenia (<i>n</i> =99)	No sarcopenia (<i>n</i> =193)	Sarcopenia (<i>n</i> =20)
Smoking status				
Non-smoker	59 (51.8)	33 (33.3)*	84 (43.5)	8 (40.0)
Former smoker	28 (24.6)	27 (27.3)	49 (25.4)	6 (30.0)
Current smoker	27 (23.7)	39 (39.4)	60 (31.1)	6 (30.0)
Time living with HIV (years)	12.1±7.7	9.9±7.0*	10.8±7.4	13.4±8.1
Time of ART use (years)	9.9±7.0	8.3±6.1	9.0±6.6	10.8±6.9
CD4+ lymphocytes				
≤500 cels/mm ³	37 (32.4)	48 (48.5)*	73 (37.6)	12 (60.0)*
>500 cels/mm ³	77 (67.6)	51 (51.5)	120 (62.4)	8 (40.0)
CD4/CD8 ratio	0.76±0.46	0.57±0.35**	0.69±0.042	0.42±0.31**
CD4+ nadir				
≤200 cels/mm ³	46 (40.0)	61 (61.7)**	92 (47.6)	14 (70.0)*
>200 cels/mm ³	68 (60.0)	38 (38.3)	101 (52.4)	6 (30.0)
HIV viral load (copies/mm ³)				
<40 (undetectable)	89 (78.4)	72 (72.9)	146 (76.1)	14 (70.0)
≥40 (detectable)	25 (21.6)	27 (27.1)	47 (23.9)	6 (30.0)

(continue)

	Sarcopenia as low muscle mass		Sarcopenia as low muscle mass and function	
	No sarcopenia (<i>n</i> =114)	Sarcopenia (<i>n</i> =99)	No sarcopenia (<i>n</i> =193)	Sarcopenia (<i>n</i> =20)
ART regimen composition				
NRTI + PI	57 (50.0)	42 (42.4)	93 (48.2)	6 (30.0)
NRTI + NNRTI	28 (24.6)	30 (30.3)	52 (26.9)	6 (30.0)
NRTI + II	13 (11.4)	16 (16.2)	27 (14.0)	2 (10.0)
NRTI + PI + II	6 (5.3)	5 (5.1)	9 (4.7)	2 (10.0)
Other	10 (8.8)	6 (6.0)	12 (6.2)	4 (20.0)
Comorbidities				
Hypertension	28 (24.6)	17 (17.2)	39 (20.2)	6 (30.0)
Hypercholesterolemia	34 (29.8)	16 (16.2)*	45 (23.3)	5 (25.0)
Diabetes	17 (14.9)	11 (11.1)	25 (13.0)	3 (15.0)

Source: The author himself.

Notes: * $p < 0.05$ between sarcopenic and non-sarcopenic. ** $p < 0.01$ between sarcopenic and non-sarcopenic. ART=HIV Antiretroviral Therapy. NRTI=Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. NNRTI=Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. PI=Protease Inhibitor. II=Integrase Inhibitor. Non-employed category involves unemployed, stay-at-home, student and retired subjects. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation, and categorical variables are expressed as absolute (relative) values.

4.3.4.1 Sarcopenia as low muscle mass

The prevalence of sarcopenia as low muscle mass was 46.5% ($n=99$, Table 2). This prevalence was much higher in men (71%, $n=81$) than in women (18%, $n=18$). Moreover, sarcopenic and non-sarcopenic subjects were different ($p<0.05$) regarding BMI, smoking status, time living with HIV, CD4+ lymphocytes, CD4/CD8 ratio, CD4+ nadir, and presence of hypercholesterolemia (Table 3).

Logistic regression models were performed to ascertain the effects of sociodemographic and HIV-related factors on the likelihood that participants have sarcopenia (Table 4). When sarcopenia was defined operationally as low muscle mass, univariate logistic regression demonstrated association between sarcopenia and BMI (OR=0.74; 95% CI=0.67-0.82; $p<0.01$), male sex (OR=11.05; 95% CI=5.76-21.19; $p<0.01$), been current smoker (OR=2.58; 95% CI=1.35-4.95; $p=0.02$), time living with HIV (OR=0.96; 95% CI=0.93-0.99; $p=0.04$), CD4+ lymphocytes (OR=0.99; 95% CI=0.98-0.99; $p<0.01$), CD4/CD8 ratio (OR=0.32; 95% CI=0.15-0.66; $p<0.01$), CD4+ nadir (OR=0.99; 95% CI=0.98-0.99; $p<0.01$), and presence of hypercholesterolemia (OR=0.45; 95% CI=0.23-0.89; $p=0.02$). The final adjusted model (considering all parameters with $p\leq 0.2$ and adjusted for age, sex and BMI regardless of significance), was statistically significant ($\chi^2(5)=126.114$; $p<0.01$), explained 61.6% of the variance in sarcopenia (Nagelkerke R^2), and correctly classified 81.9% of cases. In the final model, higher BMI (OR=0.69; 95% CI=0.61-0.79; $p<0.01$), longer time of ART use (OR=0.91; 95% CI=0.85-0.97; $p<0.01$), and higher CD4+ nadir (OR=0.99; 95% CI=0.98-0.99; $p=0.01$) were associated with a decreased likelihood of exhibiting sarcopenia (low muscle mass). Conversely, males were 15.22 times more likely to exhibit sarcopenia (low muscle mass) than females (95% CI=6.29-36.78; $p<0.01$).

Table 4 - Association between sarcopenia defined operationally as low muscle mass* with sociodemographic and HIV-related factors.

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (years)	1.01 (0.98–1.04)	0.63	1.04 (0.99–1.09)	0.08
Body mass index (kg/m ²)	0.74 (0.67–0.82)	<0.01	0.69 (0.61–0.79)	<0.01
Sex				
Female	Reference	<0.01	Reference	<0.01
Male	11.05 (5.76–21.19)		15.22 (6.29–36.78)	
Race				
Black or Black Mixed	Reference	0.55		
White, Asian or Brazilian Indian	0.85 (0.49–1.46)			
Schooling				
≥8 years of school	Reference	0.28		
<8 years of school	0.74 (0.43–1.28)			
Employment status				
Employed	Reference	0.14		
Non-employed*	1.52 (0.87–2.67)			
Monthly income				
≥1 minimum wage	Reference	0.68		
<1 minimum wage	0.89 (0.52–1.53)			

(continue)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Smoking status				
Non-smoker	Reference	0.02		
Former smoker	1.72 (0.87–3.39)			
Current smoker	2.58 (1.35–4.95)			
Time living with HIV (years)	0.96 (0.93–0.99)	0.04		
Time of ART use (years)	0.96 (0.92–1.00)	0.06	0.91 (0.85 – 0.97)	<0.01
CD4+ lymphocytes (cels/mm ³)	0.99 (0.98–0.99)	<0.01		
CD4/CD8 ratio	0.32 (0.15–0.66)	<0.01		
CD4+ nadir (cels/mm ³)	0.99 (0.98–0.99)	<0.01	0.99 (0.98 – 0.99)	0.01
HIV viral load (copies/mm ³)	1.00 (1.00–1.00)	0.51		
Hypertension				
No	Reference	0.19		
Yes	0.64 (0.32–1.25)			
Hypercholesterolemia				
No	Reference	0.02		
Yes	0.45 (0.23–0.89)			

(continue)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Diabetes				
No	Reference	0.41		
Yes	0.71 (0.32–1.61)			
BIA Phase angle	0.80 (0.59–1.09)	0.16		

Source: The author himself.

Notes: OR=Odds Ratio. CI=Confidence Interval. ART= Antiretroviral Therapy. BIA=Bioimpedance Analysis. Binary logistic regression was initially performed with all parameters described in the table. Parameters with $p \leq 0.2$ were considered into the final model. Values in bold fulfil multivariate entry criterion. Multivariate model was adjusted for age, sex and body mass index regardless of significance. *Sarcopenia was determined using cutoffs suggested by Janssen et al. (2004). Skeletal Mass Index was defined as low when values were ≤ 10.75 kg/m for men and ≤ 6.75 for women.

4.3.4.2 Sarcopenia as low muscle mass and function

When sarcopenia was defined as low muscle mass and function, the prevalence of pre-sarcopenia was 37.1% ($n=79$) and sarcopenia was 9.4% ($n=20$, Table 2). Sarcopenic and non-sarcopenic subjects were different ($p<0.05$) regarding age (sarcopenic subjects were 5.4 years older on average), BMI, CD4+ lymphocytes, CD4/CD8 ratio, and CD4+ nadir (Table 3).

Logistic regression models were performed to ascertain the effects of sociodemographic and HIV-related factors on the likelihood that participants have sarcopenia (Table 5). When sarcopenia was defined operationally as low muscle mass and function (Table 5), univariate logistic regression demonstrated association between sarcopenia and age (OR=1.06; 95% CI=1.01-1.11; $p=0.02$), BMI (OR=0.78; 95% CI=0.67-0.90; $p<0.01$), CD4+ lymphocytes (OR=0.99; 95% CI=0.98-0.99; $p<0.01$), CD4/CD8 ratio (OR=0.09; 95% CI=0.02-0.52; $p<0.01$), CD4+ nadir (OR=0.99; 95% CI=0.99-1.00; $p=0.03$), HIV viral load (OR=1.00; 95% CI=1.00-1.00; $p=0.02$), and BIA phase angle (OR=0.41; 95% CI=0.23-0.75; $p<0.01$). The final adjusted model (considering all parameters with $p\leq 0.2$ and adjusted for age, sex and BMI regardless of significance), was statistically significant ($\chi^2(4)=27.459$; $p<0.01$), explained 27% of the variance in sarcopenia (Nagelkerke R^2), and correctly classified 90.9% of cases. In the final model, higher BMI (OR=0.78; 95% CI=0.66-0.93; $p<0.01$) and higher CD4/CD8 ratio (OR=0.12; 95% CI=0.02-0.75; $p=0.02$) were associated with a decreased likelihood of exhibiting sarcopenia (low muscle mass and function). Conversely, each one year of increasing age reflected in 8% more chance to exhibit sarcopenia (low muscle mass and function; OR=1.08; 95% CI=1.02-1.15; $p=0.01$).

Table 5 - Association between sarcopenia defined operationally as low muscle mass and function* with sociodemographic and HIV-related factors.

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (years)	1.06 (1.01–1.11)	0.02	1.08 (1.02–1.15)	0.01
Body mass index (kg/m ²)	0.78 (0.67–0.90)	<0.01	0.78 (0.66–0.93)	<0.01
Sex				
Female	Reference	0.28	Reference	0.99
Male	1.69 (0.65–4.42)		0.99 (0.34–2.91)	
Race				
Black or Black Mixed	Reference	0.89		
White, Asian or Brazilian Indian	1.07 (0.42–2.69)			
Schooling				
≥8 years of school	Reference	0.41		
<8 years of school	1.47 (0.59–3.71)			
Employment status				
Employed	Reference	0.23		
Non-employed*	1.91 (0.67–5.46)			
Monthly income				
≥1 minimum wage	Reference	0.39		
<1 minimum wage	1.49 (0.59–3.77)			

(continue)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Smoking status				
Non-smoker	Reference	0.90		
Former smoker	1.29 (0.42–3.92)			
Current smoker	1.05 (0.35–3.18)			
Time living with HIV (years)	1.05 (0.98–1.12)	0.16		
Time of ART use (years)	1.04 (0.97–1.12)	0.26		
CD4+ lymphocytes (cels/mm ³)	0.99 (0.98–0.99)	<0.01		
CD4/CD8 ratio	0.09 (0.02–0.52)	<0.01	0.12 (0.02–0.75)	0.02
CD4+ nadir (cels/mm ³)	0.99 (0.99–1.00)	0.03		
HIV viral load (copies/mm ³)	1.00 (1.00–1.00)	0.02		
Hypertension				
No	Reference	0.31		
Yes	1.69 (0.61–4.69)			
Hypercholesterolemia				
No	Reference	0.87		
Yes	1.09 (0.38–3.18)			

(continue)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Diabetes				
No	Reference	0.79		
Yes	1.19 (0.32–4.34)			
BIA Phase angle	0.41 (0.23–0.75)	<0.01		

Source: The author himself.

Notes: OR=Odds Ratio. CI=Confidence Interval. ART= Antiretroviral Therapy. BIA=Bioimpedance Analysis. Binary logistic regression was initially performed with all parameters described in the table. Parameters with $p \leq 0.2$ were considered into the final model. Values in bold fulfil multivariate entry criterion. Multivariate model was adjusted for age, sex and body mass index regardless of significance. *Sarcopenia was defined according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Skeletal Mass Index was defined as low when values were ≤ 10.75 kg/m for men and ≤ 6.75 for women. Handgrip strength was defined as low when values were < 30 kg for men and < 20 kg for women. SPPB was defined as low when score was ≤ 8 points.

4.3.5 Discussion

The main findings of this study are that, in addition to traditional sarcopenia risk factors (*e.g.*, age, BMI and sex), there are some HIV-related factors (*i.e.*, time of ART use, CD4+ nadir, and CD4/CD8 ratio) which are also associated to the occurrence of sarcopenia regardless of the operational definition adopted. These results demonstrate that HIV infection may increase the risk of sarcopenia, posing an additional burden to PLHIV.

Although sarcopenia is primarily attributable to ageing, other three factors has been recognized to lead to this condition (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019): systemic diseases, especially those that increase inflammatory processes; physical inactivity; inadequate intake of energy or protein. Importantly, all these factors are impaired in PLHIV. Also, PLHIV present higher levels of inflammatory biomarkers when compared to people without HIV. The persistent systemic inflammation is well known to be an important trigger for muscle loss and sarcopenia (for a comprehensive understand, see reviews from Pérez-Baos *et al.* (2018) and Londhe & Guttridge (2015)). Indeed, pro-inflammatory cytokines such as TNF, IL-1 β and IL-6, have been proved to exert a critical contribution to the development of insulin resistance, metabolic complications, and frailty in PLHIV (BOURGI; WANJALLA; KOETHE, 2018; FUKUI; PIGGOTT; ERLANDSON, 2018). Along with increasing life expectancy, there is a high prevalence of other systemic inflammatory diseases in PLHIV, such as non-AIDS cancers, cardiovascular, hepatic and liver diseases, all associated to muscle loss and sarcopenia (EYAWO *et al.*, 2017).

In addition to these determined causes of sarcopenia (*i.e.*, aging, systemic diseases, physical inactivity, and inadequate intake of energy or protein) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019), some studies addressed moderators of sarcopenia among PLHIV and the general population, and have found that sex and BMI are associated to this condition. Regarding sex, although one study demonstrated that women living with HIV had a higher prevalence of sarcopenia (ECHEVERRÍA *et al.*, 2018), most studies are in accordance with our results and indicate that men living with HIV are more likely to have impaired muscle mass and strength, and to present sarcopenia than women (OLIVEIRA *et al.*, 2017; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014; YARASHESKI *et al.*, 2011). Also, a higher BMI is associated with a lower probability of sarcopenia. Our data demonstrate that among PLHIV and obesity

(BMI \geq 30 kg/m²), only three subjects were classified as sarcopenic when it was defined as low muscle mass, and none of the subjects were sarcopenic when it was defined as low muscle mass and function. Similar results were observed in other studies involving PLHIV. For example, Wasserman *et al.* (2014) reported that with each unit increase in BMI, the odds of pre-sarcopenia (low muscle mass) decreased by 20% (OR=0.80; 95% CI=0.67-0.94; $p<0.01$). Prior studies on AIDS wasting disease observed that greater adipose tissue may protect against subsequent loss of muscle mass (GRINSPOON *et al.*, 1997; MULLIGAN; TAI; SCHAMBELAN, 1997); thus, a higher BMI appears to protect against the development of sarcopenia in PLHIV.

Furthermore, some HIV-related factors seem to influence the occurrence of sarcopenia among PLHIV: time of ART use and CD4+ nadir were negatively associated with sarcopenia as low muscle mass, and CD4/CD8 ratio was negatively associated with sarcopenia as low muscle mass and function. CD4+ and CD8+ T cells are very important for immune defense against intracellular pathogens, including viruses and bacteria, and for tumor surveillance. They act together, where the CD4+ T cell is responsible to recognize and identify a pathogen, and the CD8+ T cell is responsible to kill and eliminate it. Once an individual is infected, there are a progressive depletion of CD4+ T cells and an increase of CD8+ T cells (BRUNO *et al.*, 2017). In the past, CD4+ T cell quantification was used as a measure of HIV infection progression: when an individual had a CD4+ T cell count below 350 cells/mm³, there was considered to initiate ART use, and a CD4+ T cell count below 200 cells/mm³ was a primary outcome to diagnose AIDS (normal measures of CD4+ T cell in healthy individuals are over 500 cells/mm³). As a result, HIV treatment was delayed until the immune system was seriously damaged, weakening the body's ability to create new CD4+ T cells. Delay on HIV treatment also lead to low values of CD4+ T cell nadir (which is the person's lowest CD4+ T cells count) and to low levels of CD4/CD8 ratio. A CD4/CD8 ratio is considered normal when the value is between 1.0 and 4.0. When ART is initiated in a timely manner, the ratio will generally return to normal, but if the treatment is delayed and the immune system seriously damaged, the ratio may never rise much above 1.0. With this, increasing focus has been placed on the use of CD4/CD8 ratio in people with long-term HIV infection. Studies have suggested that people with a low CD4/CD8 ratio who have been on treatment for years are at an increased risk of non-HIV-related illness, markers of age-associated disease, and death (BRUNO *et al.*, 2017; SERRANO-VILLAR *et al.*, 2014). Similarly, a low CD4+ T

cell nadir increases the risk of cardiovascular events and related comorbidities, neurocognitive impairment, and mortality (CASTILHO *et al.*, 2019; ELLIS *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Regarding ART use and sarcopenia, we expected to find a different association than demonstrated here, where longer ART use duration would be correlated with longer HIV infection, and therefore increasing the chance of sarcopenia. Nonetheless, Grant *et al.* (2016) compared long-term body composition changes after ART initiation in PLHIV to that in people without HIV, and observed that PLHIV gained more lean mass and fat during the first 96 weeks of ART (consistent with a “return to health effect”), and subsequently PLHIV lost lean mass compared to controls. Thus, we believe that time of ART use can be a protecting factor to sarcopenia development during the beginning of treatment, but it can turn to a factor that will increase the prevalence of sarcopenia for those subjects living longer.

Regarding the prevalence of sarcopenia observed in this study, it varied according to the operational definition of sarcopenia adopted: 46.5% of subjects were sarcopenic when it was defined as low muscle mass and 9.4% of subjects were sarcopenic when it was defined as low muscle mass and function. Similar to our results, prevalence of sarcopenia in the literature was lower when defined operationally as low muscle mass and function, ranging from 5% to 26% (PINTO NETO *et al.*, 2016; WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014).

PLHIV seem to be more affected by sarcopenia than people without HIV. Some studies including a control group demonstrated that PLHIV are more likely to develop sarcopenia than healthy subjects (DUTTA *et al.*, 2015, 2018; PINTO NETO *et al.*, 2016). Similar findings are observed when comparing our results with the literature. Bischoff-Ferrari *et al.* (2015) studied 445 seniors over 65 years (mean age 71 years, 45% men) and observed a prevalence of 11% when sarcopenia was defined as low muscle mass, and 7.1% when muscle function measures were included. Shafiee *et al.* (2017) reviewed 35 studies (including 58,404 subjects aged ≥ 60 years) which adopted a sarcopenia definition including low muscle mass and function, and these authors demonstrated an overall estimate of prevalence of sarcopenia of 10% (95% CI: 8-12%) in men and in women (95% CI: 8-13%); even though ageing is the primary cause of sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), these mentioned studies included people aged 60 years or over and demonstrated found a similar sarcopenia prevalence to our sample. These data reinforce the “*premature and accelerated theory*

of aging” among PLHIV (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2013), caused by viral stimulus and ART adverse effects (SMITH *et al.*, 2013). Despite ART benefits, geriatric syndromes such as falls, sarcopenia and frailty occur earlier in PLHIV (DEEKS, 2011; PATHAI *et al.*, 2014); PLHIV seems to experience aging conditions such as sarcopenia at 50 years of age, compared to 65 years of age in the general population (CAPEAU, 2011).

Strengths of this study include the enrollment of a large and diverse sample, the investigation of different predictors of sarcopenia among PLHIV, and the comparison of different sarcopenia operational definitions. On the other hand, it has some limitations, such as the use of BIA to determine the amount of skeletal muscle mass (which is not the most accurate measurement technique), the lack of a healthy control group, and the cross-sectional design. BIA is a doubly indirect method to measure muscle mass, and Janssen’s equation has a r^2 of 0.86 and a standard error of estimate of 2.7 kg (9%) (JANSSEN *et al.*, 2004). Overall, BIA seems to overestimate muscle mass (BEAUDART *et al.*, 2015). However, BIA equipment is affordable, widely available and portable, and BIA has been suggested as an alternative to be used in clinical practice when other more accurate measurement techniques (i.e., DEXA) are not available (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

In summary, PLHIV present some HIV-related factors are associated to the occurrence of sarcopenia, together with traditional sarcopenia risk factors. These specific risk factors may pose an additional burden to the treatment of sarcopenia among PLHIV, but can also be used to identify subjects at increased risk of developing sarcopenia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados dos estudos incluídos nesta tese são os seguintes:

- a) Artigo 1: a partir de uma revisão sistemática incluindo 14 estudos e um total de 2.292 PVHIV, encontramos que a prevalência de sarcopenia entre PVHIV é de 23,7% (IC 95%=17,7-30,3%); esta prevalência pode chegar a 26,2% quando consideradas as categorias pré-sarcopenia e sarcopenia. Além disso, PVHIV têm 6,1 (IC 95%=1,1-33,5) mais chances de serem sarcopênicas em comparação com pessoas sem HIV pareadas por idade;
- b) Artigo 2: Há baixa concordância entre as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 na detecção de sarcopenia e pré-sarcopenia; uma maior prevalência de sarcopenia foi observada quando a definição operacional do EWGSOP1 foi aplicada. Também demonstramos a existência de correlação fraca entre os testes sugeridos pelo EWGSOP2 para medir a força muscular (força de preensão manual e sentar e levantar da cadeira), produzindo prevalência diferente de sarcopenia, dependendo do teste escolhido.
- c) Artigo 3: Encontramos que, além dos fatores de risco tradicionais da sarcopenia (por exemplo, idade, IMC e sexo), existem alguns fatores relacionados ao HIV que também estão associados à ocorrência de sarcopenia independentemente da definição operacional adotada: tempo de uso da TARV, nadir de CD4 e razão CD4/CD8 atuam como moderadores de sarcopenia nesta população. Com relação à prevalência de sarcopenia, esta varia de acordo com a definição operacional de sarcopenia adotada: 46,5% dos indivíduos apresentam sarcopenia quando esta é definida operacionalmente como baixa massa muscular e 9,4% dos indivíduos apresentam sarcopenia quando esta é definida operacionalmente como baixa massa e função muscular.

Em conclusão, PVHIV apresentam alta prevalência de sarcopenia independente da definição operacional adotada, além de apresentarem maiores

chances de desenvolver essa condição quando comparadas a pessoas sem HIV com a mesma idade. Além disso, as PVHIV apresentam maior prevalência de todos os fatores de risco que causam sarcopenia na população em geral, além de apresentarem outros fatores relacionados ao HIV que atuam como moderadores para a presença de sarcopenia. Por fim, há baixa concordância entre as definições operacionais do EWGSOP1 e EWGSOP2 na detecção de sarcopenia e pré-sarcopenia em PVHIV.

Diante disso, a sarcopenia poderá representar um enorme ônus socioeconômico para as PVHIV. Assim, o diagnóstico da sarcopenia e o desenvolvimento de programas de intervenção para prevenir e/ou tratar a sarcopenia nesta população são importantes. Mas curiosamente, a sarcopenia entre as PVHIV parece ser negligenciada, já que vários documentos de definição de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019; MUSCARITOLI *et al.*, 2010) e estudos de revisão (DOVJAK, 2016) não consideram a infecção pelo HIV como uma doença causadora de sarcopenia.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Aamir; AHMAD, Shahid; AHMAD, Nafees. HIV Infection and Bone Abnormalities. *The Open Orthopaedics Journal*, v. 11, n. 1, p. 777–784, 21 ago. 2017.
- ALLEY, Dawn *et al.* Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 69, n. 5, p. 559–566, 1 maio 2014.
- ALTMAN, Douglas. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall, 1991.
- ANEMA, Aranka *et al.* Food insecurity and HIV/AIDS: Current knowledge, gaps, and research priorities. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 6, n. 4, p. 224–231, 14 nov. 2009.
- ANKER, Stefan; MORLEY, John; VON HAEHLING, Stephan. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 7, n. 5, p. 512–514, 2016.
- ANTUNES, Ana *et al.* Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutrition & Dietetics*, v. 74, n. 1, p. 46–50, fev. 2017.
- AZIZ, Siti Azdiah Abdul *et al.* Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. *AIDS*, v. 32, n. 8, p. 1, mar. 2018.
- BARENDREGT, Jan *et al.* Meta-analysis of prevalence. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 67, n. 11, p. 974–978, 2013.
- BAUMGARTNER, R. *et al.* Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, v. 147, n. 8, p. 755–763, 15 abr. 1998.
- BEAUDART, C. *et al.* Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Experimental Gerontology*, v. 61, p. 31–37, jan. 2015.
- BENZEKRI, Noelle *et al.* High Prevalence of Severe Food Insecurity and Malnutrition among HIV-Infected Adults in Senegal, West Africa. *PLOS ONE*, v. 10, n. 11, p. e0141819, 3 nov. 2015.
- BIJLSMA, A. *et al.* Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density. *Osteoporosis International*, v. 24, n. 10, p. 2681–2691, 7 out. 2013.
- BISCHOFF-FERRARI, H. *et al.* Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporosis International*, v. 26, n. 12, p. 2793–2802, 12 dez. 2015.
- BOURGI, Kassem; WANJALLA, Celestine; KOETHE, John. Inflammation and Metabolic Complications in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 15, n. 5, p. 371–381, 30 out. 2018.

BRITO, C. *et al.* O papel do exercicio na era da terapia anti-retroviral fortemente ativa. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 18, n. 4, p. 109–116, 2010.

BRUNO, Giuseppe *et al.* The revival of an “old” marker: CD4/CD8 ratio. *AIDS Reviews*, v. 19, n. 2, p. 81–88, 2017.

BUATOIS, Severine *et al.* Five times sit to stand test is a predictor of recurrent falls in healthy community-living subjects aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 56, n. 8, p. 1575–7, ago. 2008.

BUEHRING, Bjoern *et al.* The frequency of low muscle mass and its overlap with low bone mineral density and lipodystrophy in individuals with HIV - A Pilot Study using DXA Total Body Composition analysis. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 15, n. 2, p. 224–232, 2012.

CAPEAU, Jacqueline. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, n. 11, p. 1127–1129, 1 dez. 2011.

CASTELO FILHO, Aduino *et al.* *Alterações metabólicas e vasculares no HIV/Aids*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Infectologia, 2013.

CASTILHO, Jessica *et al.* CD4/CD8 Ratio and CD4 Nadir Predict Mortality Following Noncommunicable Disease Diagnosis in Adults Living with HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 35, n. 10, p. 960–967, 1 out. 2019.

CHANG, Shu-Fang; LIN, Pei-Ling. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Association of Sarcopenia With Mortality. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, v. 13, n. 2, p. 153–162, abr. 2016.

CHEN, Liang-Kung *et al.* Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 15, n. 2, p. 95–101, fev. 2014.

CHINDAPASIRT, Jarin. Sarcopenia in Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 16, n. 18, p. 8075–8077, 11 jan. 2016.

COHEN, Jacob. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associate, 1988.

CORALLO, Claudio *et al.* Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatology International*, v. 39, n. 10, p. 1767–1775, 1 out. 2019.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 48, n. 1, p. 16–31, 1 jan. 2019.

DAWSON-HUGHES, B.; BISCHOFF-FERRARI, H. Considerations concerning the definition of sarcopenia. *Osteoporosis International*, v. 27, n. 11, p. 3139–3144, 21

nov. 2016.

DEBROY, P. *et al.* Relationship between Grip Strength and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Men Living with HIV Referred to a Metabolic Clinic. *The Journal of frailty & aging*, v. 8, n. 3, p. 150–153, 2019.

DEEKS, Steven. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*, v. 62, p. 141–55, jan. 2011.

DEROSE, Kathryn *et al.* Factors contributing to food insecurity among women living with HIV in the Dominican Republic: A qualitative study. *PLOS ONE*, v. 12, n. 7, p. e0181568, 25 jul. 2017.

DIZ, Juliano *et al.* Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. *Geriatrics & Gerontology International*, v. 17, n. 1, p. 5–16, jan. 2017.

DOVJAK, Peter. Sarcopenia in cases of chronic and acute illness. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, v. 49, n. 2, p. 100–106, 26 fev. 2016.

DU, Kristy *et al.* Prevalence of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Vary with Race/Ethnicity and Advancing Age. *Diversity & Equality in Health and Care*, v. 15, n. 4, 2018.

DUTTA, Deep *et al.* Low skeletal mass is an important predictor of osteoporosis in HIV infected men in India. *Endokrynologia Polska*, v. 66, n. 5, p. 469–472, 29 out. 2015.

DUTTA, Deep *et al.* Occurrence and predictors of osteoporosis and impact of body composition alterations on bone mineral health in asymptomatic pre-menopausal women with HIV infection. *Indian Journal of Medical Research*, v. 147, n. 5, p. 484, nov. 2018.

ECHEVERRÍA, Patricia *et al.* High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. *BioMed Research International*, v. 2018, p. 1–5, 12 jul. 2018.

ELLIS, Ronald *et al.* CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, v. 25, n. 14, p. 1747–1751, set. 2011.

ERLANDSON, Kristine *et al.* Functional Impairment Is Associated With Low Bone and Muscle Mass Among Persons Aging With HIV Infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 63, n. 2, p. 209–215, jun. 2013.

EYAWO, Oghenowede *et al.* Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infectious Diseases*, v. 17, n. 1, p. 174, 27 dez. 2017.

FALCI, Diego; BAY, Mônica. Terapia anti-retroviral. In: PASQUALOTTO, ALESSANDRO; SCHWARZBOLD, ALEXANDRE (Org.). *Doenças infecciosas: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 405–448.

FIELDING, Roger *et al.* Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults.

- Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 12, n. 4, p. 249–256, maio 2011.
- FUKUI, Stephanie; PIGGOTT, Damani; ERLANDSON, Kristine. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 15, n. 1, p. 20–29, 6 fev. 2018.
- FURUYA-KANAMORI, Luis; BARENDREGT, Jan; DOI, Suhail. A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, v. 16, n. 4, p. 195–203, 2018.
- GALLAGHER, Dymrna *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of Applied Physiology*, v. 83, n. 1, p. 229–239, 1 jul. 1997.
- GOMES-NETO, Mansueto *et al.* Muscle Strength and Aerobic Capacity in HIV-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 79, n. 4, p. 491–500, dez. 2018.
- GORDON, C.; CHUMLEA, W.; ROCHE, A. Stature, recumbent length and weight. In: LOHMAN, T.; ROCHE, A.; MARTORELI, R. (Org.). . *Anthropometric standardizing reference manual*. Champaign: Human Kinetics Books, 1988. p. 3–8.
- GRANT, Philip *et al.* Long-term body composition changes in antiretroviral-treated HIV-infected individuals. *Aids*, v. 30, n. 18, p. 2805–2813, 2016.
- GRECO, Dirceu *et al.* Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: ROCHA, MANOEL; PEDROSO, ENIO (Org.). . *Fundamentos em infectologia*. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2009. p. 593–619.
- GRINSPOON, S. *et al.* Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 82, n. 5, p. 1332–1337, 1997.
- GUELER, Aysel *et al.* Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland. *AIDS*, v. 31, n. 3, p. 1, nov. 2016.
- GURALNIK, J. *et al.* A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*, v. 49, n. 2, p. M85–M94, 1 mar. 1994.
- GURUNG, Sitaji *et al.* Alcohol and substance use diagnoses among HIV-positive patients receiving care in NYC clinic settings. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 180, n. 24, p. 62–67, 15 nov. 2017.
- HALDAR, Sumanto; CHIA, Siok; HENRY, Christiani. Body Composition in Asians and Caucasians. *Advances in Food and Nutrition Research*. 1. ed. [S.l.]: Elsevier Inc., 2015. v. 75. p. 97–154.
- HAWKINS, Kellie *et al.* Abdominal obesity, sarcopenia, and osteoporosis are associated with frailty in men living with and without HIV. *Aids*, v. 32, n. 10, p. 1257–

1266, 2018.

HIGGINS, Julian *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses Testing for heterogeneity. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 327, n. 7414, p. 557–60, 2003.

HINRICHSEN, Sylvia; JUCÁ, Moacir; *et al.* Infecção por HIV/AIDS. In: HINRICHSEN, SYLVIA (Org.). . *DIP: doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 835–843.

HINRICHSEN, Sylvia; FONSECA, Martha; *et al.* Infecções oportunistas e outras condições clínicas associadas à infecção por HIV/AIDS. In: HINRICHSEN, SYLVIA LEMOS (Org.). . *DIP: doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 844–875.

JANSSEN, Ian *et al.* Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. p. 465–471, 2000.

JANSSEN, Ian; BAUMGARTNER, Richard; *et al.* Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *American Journal of Epidemiology*, v. 159, n. 4, p. 413–421, 2004.

JANSSEN, Ian; SHEPARD, Donald; *et al.* The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 52, n. 1, p. 80–85, 2004.

JANSSEN, Ian; HEYMSFIELD, Steven; ROSS, Robert. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 50, n. 5, p. 889–896, maio 2002.

JONES, Sarah *et al.* Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*, v. 70, n. 3, p. 213–218, 1 mar. 2015.

KELLER, Karsten; ENGELHARDT, Martin. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles, ligaments and tendons journal*, v. 3, n. 4, p. 346–50, out. 2013.

KIM, Gaeun *et al.* Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 12, n. 10, p. e0186990, 24 out. 2017.

KIM, T. *et al.* Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*, v. 33, n. 7, p. 1497–1499, 1 jul. 2010.

KINSEY, K. *et al.* Aerobic capacity, muscle strength and physical activity levels in a group of HIV positive females. *African Journal for Physical, Health Education, Recreation and Dance (AJPHERD)*, v. 13, n. 4, p. 414–429, 2007.

KOTLER, Donald *et al.* Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 50, n. 3, p. 444–447, set. 1989.

KRUGER, H. *et al.* Ethnic-specific cut-points for sarcopenia: evidence from black South African women. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 69, n. 7, p. 843–849, 21 jul. 2015.

KRUGER, Herculina *et al.* Physical Activity Energy Expenditure and Sarcopenia in Black South African Urban Women. *Journal of Physical Activity and Health*, v. 13, p. 296–302, 2016.

KYLE, U. *et al.* Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clinical Nutrition*, v. 22, n. 6, p. 537–543, dez. 2003.

LAN, Audrey *et al.* Diminished physical function in older HIV+ adults despite successful antiretroviral therapy. *20th International AIDS Conference, July 20-25, 2014, Melbourne, Australia*, p. 1127, 2014.

LEGARTH, Rebecca *et al.* Employment status in persons with and without HIV infection in Denmark. *AIDS*, v. 28, n. 10, p. 1489–1498, jun. 2014.

LEONG, Darryl *et al.* Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*, v. 386, n. 9990, p. 266–273, jul. 2015.

LIU, Ping *et al.* Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, v. 103, n. December 2016, p. 16–22, set. 2017.

LONDHE, Priya; GUTTRIDGE, Denis C. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone*, v. 80, n. 8, p. 131–142, nov. 2015.

LONEY, P. *et al.* Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic diseases in Canada*, v. 19, n. 4, p. 170–6, 1998.

MALMSTROM, Theodore *et al.* SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 7, n. 1, p. 28–36, 2016.

MENANT, J. *et al.* Strength measures are better than muscle mass measures in predicting health-related outcomes in older people: time to abandon the term sarcopenia? *Osteoporosis International*, v. 28, n. 1, p. 59–70, 9 jan. 2017.

MIALICH, Mirele *et al.* Relationship Between Adiposity Indices, Lipodystrophy, and Sarcopenia in HIV-Positive Individuals With and Without Lipodystrophy. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 20, n. 1, p. 73–81, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Boletim epidemiológico HIV AIDS 2018*. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Recomendações para a prática de atividades física para pessoas vivendo com hiv e aids*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MOHER, David *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.

MULLIGAN, Kathleen; TAI, Viva; SCHAMBELAN, Morris. Cross-Sectional and Longitudinal Evaluation of Body Composition in Men With HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, v. 15, n. 1, p. 43–48, maio 1997.

MURATA, Yuko *et al.* Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and related clinical factors. *Diabetology International*, v. 9, n. 2, p. 136–142, 20 maio 2018.

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”. *Clinical Nutrition*, v. 29, n. 2, p. 154–159, 2010.

NAING, L.; WINN, T.; RUSLI, B. Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies. *Archives of Orofacial Sciences*, v. 1, p. 9–14, 2006.

NAKANO, Marcia; DIOGO, Maria; JACOB FILHO, Wilson. Versão brasileira da Short Physical Performance Battery - SPPB: adaptação cultural e estudo da confiabilidade. *tese UNICAMP*, p. 181, 2007.

NEGIN, Joel *et al.* Prevalence of HIV and chronic comorbidities among older adults. *AIDS*, v. 26, p. S55–S63, jul. 2012.

NEWMAN, Anne *et al.* Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 11, p. 1602–1609, nov. 2003.

NEWMAN, Anne *et al.* Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, v. 61, n. 1, p. 72–77, 2006.

NGEULEU, Ange *et al.* Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatology International*, v. 37, n. 6, p. 1015–1020, 3 jun. 2017.

OLIVEIRA, Raquel *et al.* Effects of antiretroviral treatment and nadir CD4 count in progression to cardiovascular events and related comorbidities in a HIV Brazilian cohort: a multi-stage approach. *AIDS Care*, v. 30, n. 5, p. 551–559, 4 maio 2018.

OLIVEIRA, Vitor *et al.* Muscle strength is impaired in men but not in women living with HIV taking antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, v. 23, n. 1, p. 11–19, 2017.

PAES, Lorena *et al.* Effects of a 2-Year Supervised Exercise Program Upon the Body Composition and Muscular Performance of HIV-Infected Patients. *The Open AIDS*

Journal, v. 9, n. 1, p. 80–88, 20 out. 2015.

PALERMO, Pedro; FEIJÓ, Olavo. Exercício físico e infecção pelo HIV: atualização e recomendações. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, v. 2, n. 3, p. 218–246, 2003.

PASSALARIS, John; SEPKOWITZ, Kent; GLESBY, Marshall. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 31, p. 787–797, 2000.

PATHAI, Sophia *et al.* Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 69, n. 7, p. 833–842, 1 jul. 2014.

PEREIRA, Raíssa *et al.* Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 30, n. 10, p. 1718–1725, out. 2015.

PÉREZ-BAOS, Sandra *et al.* Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. APR, p. 1–14, 24 abr. 2018.

PHU, Steven *et al.* Agreement Between Initial and Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People Definitions. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 20, n. 3, p. 382–383.e1, mar. 2019.

PINTO NETO, Lauro *et al.* Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 20, n. 1, p. 99–102, jan. 2016.

RASO, Vagner *et al.* Association between muscle strength and the cardiopulmonary status of individuals living with HIV/AIDS. *Clinics*, v. 68, n. 3, p. 359–364, 31 mar. 2013.

REES, Hilary *et al.* HIV-Related frailty is not characterized by sarcopenia. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, p. 2–5, 2014.

REISS, J. *et al.* Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age and Ageing*, p. 1–6, 21 maio 2019.

RICHERT, Laura *et al.* High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS*, v. 25, n. 6, p. 797–805, mar. 2011.

ROSENBERG, Irwin. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*, v. 127, n. 5, p. 990S–991S, 1 maio 1997.

ROSENBERG, Irwin. Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 50, n. 5, p. 1231–1233, 1 nov. 1989.

ROUBENOFF, Ronenn. Acquired Immunodeficiency Syndrome wasting, functional performance, and quality of life. *The American Journal Of Managed Care*, v. 6, n. 9, p. 1003–1016, 2000.

- SABINO, Ester *et al.* Infecção por HIV e aids. In: FOCACCIA, ROBERTO (Org.). . *Tratado de infectologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 131–338.
- SARDINHA, Luís *et al.* Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 68, p. 786–793, 1998.
- SCHAAP, Laura; KOSTER, Annemarie; VISSER, Marjolein. Adiposity, Muscle Mass, and Muscle Strength in Relation to Functional Decline in Older Persons. *Epidemiologic Reviews*, v. 35, n. 1, p. 51–65, 2013.
- SCOTT, Wayne *et al.* Central activation, muscle performance, and physical function in men infected with human immunodeficiency virus. *Muscle Nerve*, v. 36, n. 3, p. 374–383, 2007.
- SERRANO-VILLAR, S. *et al.* The CD4: CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Medicine*, v. 15, n. 1, p. 40–49, 2014.
- SHAFIEE, Gita *et al.* Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 16, n. 1, p. 21, 16 dez. 2017.
- SILVA, Analiza *et al.* Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *American Journal of Human Biology*, v. 22, n. 1, p. 76–82, jan. 2010.
- SMITH, Reuben *et al.* Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in Genetics*, v. 3, n. JAN, p. 1–10, 2013.
- SOUSA, A. *et al.* Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *European journal of clinical nutrition*, n. October 2015, p. 1–6, 2016.
- SOUZA, Viviane *et al.* Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLOS ONE*, v. 12, n. 4, p. e0176230, 27 abr. 2017.
- SPARBER, Andrew *et al.* Use of complementary medicine by adult patients participating in HIV/AIDS clinical trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 6, n. 5, p. 415–422, 2000.
- STEFFL, Michal *et al.* The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clinical Interventions in Aging*, v. Volume 12, p. 2003–2007, nov. 2017.
- STROUP, Donna *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, v. 283, n. 15, p. 2008–12, 19 abr. 2000.
- STUDENSKI, Stephanie *et al.* The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of*

Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences, v. 69 A, n. 5, p. 547–558, 2014.

TERZIAN, Arpi *et al.* Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV-uninfected women in the era of cART. *Journal of Women's Health (2002)*, v. 18, n. 12, p. 1965–1974, 2009.

THIRUMURTHY, Harsha *et al.* Improved employment and education outcomes in households of HIV-infected adults with high CD4 cell counts. *AIDS*, v. 27, n. 4, p. 627–634, fev. 2013.

TIAN, Simiao *et al.* Age-Related Changes in Segmental Body Composition by Ethnicity and History of Weight Change across the Adult Lifespan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 13, n. 8, p. 821, 13 ago. 2016.

UNAIDS. *UNAIDS data 2019*. Geneva: UNAIDS, 2019.

VAN AS, Melissa *et al.* The International Classification of Function Disability and Health (ICF) in adults visiting the HIV outpatient clinic at a regional hospital in Johannesburg, South Africa. *AIDS Care*, v. 21, n. 1, p. 50–58, 11 jan. 2009.

VANCAMPFORT, Davy *et al.* Global physical activity levels among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, v. 40, n. 4, p. 388–397, 13 fev. 2018.

VANCAMPFORT, Davy *et al.* Sedentary Behavior in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Physical Activity and Health*, v. 14, n. 7, p. 571–577, jul. 2017.

VILLARROYA, F.; DOMINGO, P.; GIRALT, M. Lipodystrophy in HIV 1-infected patients: lessons for obesity research. *International Journal of Obesity*, v. 31, n. 12, p. 1763–1776, dez. 2007.

WANG, Taotao *et al.* Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 38937, 13 dez. 2016.

WASSERMAN, Peter; SEGAL-MAURER, Sorana; RUBIN, David. High prevalence of low skeletal muscle mass associated with male gender in midlife and older HIV-infected persons despite CD4 cell reconstitution and viral suppression. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, v. 13, n. 2, p. 145–152, 1 mar. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHA Global Nutrition Targets 2025: Childhood Overweight Policy Brief*. Geneva: World Health Organization, 2014.

YAHIAOUI, Anella; MCGOUGH, Ellen; VOSS, Joachim. Development of evidence-based exercise recommendations for older HIV-infected patients. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*, v. 23, n. 3, p. 204–19, 2012.

YARASHESKI, Kevin *et al.* Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-

infected and uninfected individuals. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, v. 66 A, n. 3, p. 332–340, 2011.

ZENGIN, Ayse *et al.* The prevalence of sarcopenia and relationships between muscle and bone in ageing West-African Gambian men and women. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 9, n. 5, p. 920–928, 2018.

ZHANG, Yuehan *et al.* The Impact of Substance Use on Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Women in the United States. *AIDS and Behavior*, v. 22, n. 3, p. 896–908, 30 mar. 2018.

APÉNDICE

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa:

“ANÁLISE DAS AÇÕES E CARACTERÍSTICAS NEUROMUSCULARES DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“ANÁLISE DAS AÇÕES E CARACTERÍSTICAS NEUROMUSCULARES DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS”**, a ser realizada no município de **Londrina, Paraná**. O objetivo da pesquisa é analisar os parâmetros neuromusculares (força muscular, ativação neuromuscular e características morfo-bioquímicas do músculo) de pessoas vivendo com HIV/AIDS. Espera-se que o presente estudo possa auxiliar no entendimento dos mecanismos atuantes na redução da força muscular destes sujeitos. Considerando a importância da força muscular na realização de atividades rotineiras, que afetam a qualidade de vida, este estudo poderá auxiliar na proposição de estratégias e tratamentos com menores efeitos colaterais.

Todas as avaliações e atividades serão realizadas no Laboratório de Bioquímica da Universidade Estadual de Londrina, localizado no Centro de Educação Física e Esportes, e serão acompanhadas por profissionais devidamente qualificados e previamente treinados para tal finalidade. Sua participação é muito importante, e você estaria envolvido nas seguintes atividades:

- (1) Avaliação da força muscular das pernas através da extensão e flexão de joelhos em um dinamômetro isocinético;
- (2) Coleta do sinal eletromiográfico de músculos da coxa durante a avaliação isocinética (durante o teste de força, quatro pequenos adesivos serão colocados na coxa, sobre a pele, para o monitoramento da atividade elétrica muscular);
- (3) Coleta de tecido muscular do músculo vasto lateral (localizado na coxa), onde através de um pequeno corte na pele, será introduzida uma agulha no músculo que aplicará um corte no tecido muscular; esta será realizada por um Médico habituado com a técnica a ser utilizada (Dr. Alan Carlos Candido – CRM 34507) e acompanhada por um profissional de enfermagem atuante na Instituição co-participante (Casa de Maria);
- (4) Realização dos seguintes testes funcionais: teste de caminhada de 6 minutos (consiste em caminhar a maior distância possível durante este tempo), *Tandem Walk Test* (teste de equilíbrio que consiste em medir o tempo de uma caminhada, na medida

em que a cada passo, o calcanhar deve estar diretamente à frente dos dedos do outro pé), e sentar e levantar da cadeira (consiste em levantar-se da cadeira até ficar na postura ereta e voltar à posição sentada, o mais rápido possível, durante 30 segundos).

(5) Medidas de massa corporal e estatura, e avaliação da composição corporal pelo método de Impedância bioelétrica (deitado em um colchonete, dois pequenos eletrodos serão colocados na mão e pé direito e transmitirão uma pequena corrente elétrica que indicará a quantidade de água [procedimento indolor e sem qualquer tipo de risco]);

(6) Preenchimento de questionários sobre prática de atividades físicas, hábitos alimentares, histórico médico, nível socioeconômico e avaliação cognitiva;

Algumas das atividades e avaliações acima descritas envolvem alguns riscos que são:

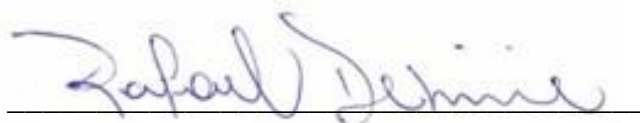
- cansaço durante os testes físicos e a possibilidade de que alguns grupamentos musculares exigidos nos testes de força fiquem doloridos entre 24 e 48 horas após a realização dos mesmos;
- possibilidade de desconforto e dor local nas 48 horas após a coleta de tecido muscular.

De qualquer forma, caso algum procedimento se concretize como risco, você será acompanhado por profissionais de saúde colaboradores de nosso laboratório. Assumo todas as responsabilidades financeiras e acadêmicas caso ocorram danos (físicos e/ou emocionais), e você será encaminhado para o devido tratamento caso necessário.

Além da realização das atividades e avaliações acima descritas, teremos acesso ao seu prontuário para a coleta de dados clínicos. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você recusar-se a participar de qualquer avaliação ou mesmo desistir do estudo a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Após as análises, o material biológico será descartado de forma apropriada. Além disso, você não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa (transporte, alimentação, exames laboratoriais, dentre outras) serão por nós custeadas e/ou ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação. Ao final do estudo, comprometemo-nos a retornar com os resultados de todas as avaliações, que serão entregues aos participantes.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar (**Rafael Deminice, Rua Luiz Lerco n° 399 – Bairro Terra Bonita – Londrina - Paraná, (43) 91916013 ou pelo email deminice@ig.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, _____ de _____ de 201__.



Rafael Deminice

Pesquisador Responsável

RG: 34.770.938-2

_____,
tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXOS

ANEXO A**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE DAS AÇÕES E CARACTERÍSTICAS NEUROMUSCULARES DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Pesquisador: Rafael Deminice

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67220817.1.0000.5231

Instituição Proponente: CEFE - PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA UEM/UEL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.102.138

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO B

Registro da revisão sistemática no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*)

vitorhfo@hotmail.com

De: CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>
Enviado em: segunda-feira, 8 de julho de 2019 11:29
Para: vitorhfo@hotmail.com
Assunto: PROSPERO Registration message [131449]

Dear Dr Oliveira,

Thank you for submitting details of your systematic review "Prevalence and moderators of sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus (HIV)" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019131449

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at crd-register@york.ac.uk

Is your team looking for a platform to conduct data extraction for your systematic review? SRDR-Plus is a free, powerful, easy-to-use systematic review data management and archival tool. You can get started here: <http://srdplus.ahrq.gov>.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

ANEXO C**Comprovantes de realização de Doutorado Sanduíche no Exterior**

Ministério da Educação - MEC
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES
Setor Bancário Norte, Quadra 2, Bloco L, Lote 06
CEP 70040-020 - Brasília, DF

Prezado (a) Senhor (a),
VITOR HUGO FERNANDO DE OLIVEIRA
Gomes Carneiro - 181 - APTO 401
Boa Vista
Londrina - Paraná
Brasil
86.015-240

21 de Setembro de 2018

Processo: PDSE 88881.132132/2016-01

DECLARAÇÃO DE EX-BOLSISTA

Prezado(a) Ex-bolsista,

Declaramos, para os devidos fins, que o(a) interessado(a) foi bolsista da Capes e realizou DOUTORADO SANDUÍCHE no exterior, conforme os dados abaixo:

PERÍODO DA BOLSA: 08/2017 a 01/2018

INSTITUIÇÃO DE ENSINO: CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY

PAÍS: Estados Unidos

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink that reads "Adi Balbinot Junior".

Adi Balbinot Junior

Coordenador (a) Geral de Acompanhamento e Monitoramento de Resultados
Esta assinatura independe de reconhecimento de firma, por se tratar de documento público
- Art. 19, Inciso II - Constituição Federal do Brasil

February 26, 2018

To whom it may concern:

Frances Payne Bolton
School of Nursing
Case Western Reserve University
10900 Euclid Avenue
Cleveland, Ohio 44106-4904

This letter is to confirm that Vitor Hugo Fernando de Oliveira has spent the past seven months as an intern in our lab at the Bolton School of Nursing at the Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio. The work in our research laboratory focused on the promotion of health and wellness of adults living with HIV. In particular, my team is focused on understanding the unique challenges to and physiological consequences of regular, moderate-to-high intensity physical activity in adults living with HIV. Our long-term goal is to develop sustainable, targeted exercise interventions for adults and older adults living with HIV that will improve function, reduce disease, and enhance their quality of life.

As an intern at Case Western Reserve University, Mr. Oliveira was busy. He worked with human subjects three days a week, attended advanced statistical courses, and worked with an English writing advisor to improve his written English. In accordance with his goals, he additionally accomplished:

- Assisting with the completion of our clinical research protocols including assistance with regulatory paperwork, data collection, subject communication, data analysis, and interpretation;
- Attended all team meetings;
- Conducted three secondary data analyses of existing and closed protocols on HIV, exercise, exercise physiology, and diet;
- Submission (and eventual publication) of a minimum of two data-based research manuscripts led by Mr. Oliveira and co-authored by members of our team; One is under review at JANAC and two others are being drafted as he returns Ohio.
- Presented his findings at one national research seminar in Atlanta (November, 2017);

We look forward to ongoing collaboration with Mr. Oliveira. I believe that his internship provided him with an excellent training and helped him develop as a leader in the field of HIV and exercise physiology. Please feel free to contact me if you have any questions related to his experience in our lab (Phone: 01-216-368-3939; email: Allison.webel@case.edu).

Sincerely,



Allison R. Webel, RN, PhD
Assistant Professor
Bolton School of Nursing
Case Western Reserve University

