

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Bruna Brunetto

**DISFUNÇÃO MASTIGATÓRIA PREDIZ
DINAPENIA EM PACIENTES COM
CIRROSE HEPÁTICA: UM ESTUDO
TRANSVERSAL**

Passo Fundo

2024

Bruna Brunetto

**DISFUNÇÃO MASTIGATÓRIA PREDIZ
DINAPENIA EM PACIENTES COM
CIRROSE HEPÁTICA: UM ESTUDO
TRANSVERSAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia do Curso de Odontologia da UPF, para obtenção do título de Mestre em Odontologia – Área de Concentração em Clínica Odontológica, sob orientação do prof. Dr. Fernando Fornari.

Passo Fundo

2024

Folha reservada para
Ata de aprovação da Banca Examinadora

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.
Após, faça a substituição pela Ata de aprovação fornecida pela
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

CIP – Catalogação na Publicação

B895d Brunetto, Bruna
Disfunção mastigatória prediz dinapenia em pacientes
com cirrose hepática [recurso eletrônico] : um estudo
transversal / Bruna Brunetto. – 2024.
1 MB ; PDF.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fornari.
Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade
de Passo Fundo, 2024.

1. Cirrose hepática. 2. Desnutrição. 3. Dentes - Doenças.
4. Sarcopenia. 5. Articulação temporomandibular. I. Fornari,
Fernando, orientador. II. Título.
CDU: 616.314

Catalogação: Bibliotecária Jucelei Rodrigues Domingues - CRB 10/1569

BIOGRAFIA DO AUTOR

Nascida em 29 de março de 1996 na cidade de Ronda Alta/RS, Bruna Brunetto é a primeira filha de Cesar e Jane Brunetto.

Sua trajetória acadêmica teve início no ano de 2015, quando ingressou no curso de Odontologia na Faculdade Atitus Educação, no período, IMED. Durante a graduação realizou estágios em várias disciplinas, principalmente cirurgia e radiologia, participou de congressos e de comissões organizadora de eventos científicos.

Especializou-se em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pelo CEOM – Centro de Estudos Odontológicos Meridional no ano de 2021 e participou de diversos cursos na área cirúrgica, voltados a cirurgia ortognática, cirurgia de ATM, estomatologia e implantodontia. Realizou vários cursos de capacitação na área de harmonização facial.

Atualmente trabalha como cirurgiã bucomaxilofacial em consultório privado, é membro do corpo clínico do Hospital São Vicente de Paulo, Hospital de Clínicas e Hospital Prontoclínica de Passo Fundo. Também professora convidada dos cursos de harmonização facial do Instituto Renove em parceria com a Faculdade CTA de São Paulo.

Sabe que a construção do saber acadêmico é grande, mas pretende estar em constante aprendizado, dedicando-se com empenho a cada escolha, valorizando a aquisição de novas habilidades e a expansão do conhecimento, ciente de que esse processo é essencial para o desenvolvimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Em uma batalha, a vitória não é conquistada por um único soldado. Por isso, gostaria de expressar meus agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para o término deste ciclo.

À minha família, meus pais Cesar e Jane, meu irmão Otávio: cada conquista ganha significado porque tenho vocês ao meu lado!

Ao meu noivo, Ramiro: obrigada pelo apoio, amor e compreensão ao longo desta jornada. Sua presença ao meu lado tem sido uma fonte constante de força e inspiração. Agradeço por compartilhar comigo as alegrias e desafios deste caminho, e por ser sempre meu maior defensor.

Aos meus amigos, é uma bênção poder escolher uma família do coração, que apoia e celebra comigo! Sou imensamente grata por tê-los comigo nessa jornada chamada vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Fornari: embora não compartilhemos a mesma formação, você sempre buscou pontos em comum para trabalharmos juntos. Foi uma honra crescer academicamente sob sua orientação impecável, inspiradora e admirável. Obrigada por tudo; espero, um dia, alcançar um pouco da sua expertise, agilidade e competência!

Estendo meus cumprimentos a todos os colegas de turma, demais professores e funcionários do PPG-Odonto/UPF. Foram dois anos muito mais suaves por ter a companhia de vocês nessa jornada. Obrigada!

Esse trabalho foi realizado com a colaboração da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradeço a

Instituição pelo apoio financeiro e pelo incentivo na progressão da ciência e pesquisa.

Agradeço a todos os membros da banca por aceitarem contribuir com esta pesquisa e enriquecer minha formação.

Por fim, expresso minha imensa gratidão a Deus por guiar sempre meu caminho, por me fortalecer nos dias difíceis e por manter-me firme no caminho do bem e da ética.

Atenciosamente,

Bruna Brunetto

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
SUMÁRIO	8
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Cirrose Hepática	14
2.2 Relação entre disfunção mastigatória e desnutrição.....	24
2.3 Condições orais e socioeconômicas relevantes	26
3 PROPOSIÇÃO.....	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Hipótese	28
3.3 Objetivos específicos	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1 Design, cenário e participantes.....	29
4.2 Exame Clínico	30
4.3 Avaliação de dinapenia e sarcopenia	30
4.4 Mastigação.....	31
4.5 Variáveis.....	32
4.6 Tamanho da amostra e análise estatística	33

5	RESULTADOS	35
5.1	Participantes	35
5.2	Condições orais e status de mastigação	37
5.3	Marcadores de dinapenia	39
5.4	Associação bruta e ajustada entre disfunção mastigatória e dinapenia	40
6	DISCUSSÃO	42
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICES	58
	ARTIGO SUBMETIDO	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Demografia e condições médicas (n = 149) de acordo com o estado mastigatório.....	36
Tabela 2 - Condições bucais (n = 149) segundo estado mastigatório.....	38
Tabela 3 - Parâmetros de desnutrição em 149 participantes de acordo com o estado mastigatório.....	40
Tabela 4 - Medidas brutas e ajustadas por idade de associação entre disfunção mastigatória e dinapenia medidas por FPM reduzida (força de preensão manual) e TVM anormal (teste de velocidade de marcha).....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Marcadores de dinapenia / sarcopenia	31
Figura 2 - Critérios utilizados para caracterização da disfunção mastigatória	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AWGS	– Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia
CC	– <i>Calf Circumference</i>
CHC	– Carcinoma Hepatocelular
CMMB	– Circunferência Média do Meio do Braço
CP	– Circunferência da Panturrilha
FPM	– Força de Preensão Manual
GST	– <i>Gait Speed Test</i>
GZLM	– Modelos Lineares de Regressão Generalizada
HGS	– <i>Handgrip Strength</i>
HSVP	– Hospital São Vicente de Paulo
IC	– Intervalo de Confiança
IMC	– Índice de Massa Corporal
MELD	– <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> (Modelo para Doença Hepática Terminal)
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PR	– <i>Prevalence Ratio</i>
RP	– Razão de Prevalência
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLC	– Teste de Levantar da Cadeira
TVM	– Teste de Velocidade de Marcha
VM	– Velocidade de Marcha

RESUMO

Justificativa e objetivos: As doenças dentárias são comuns em pacientes com cirrose hepática. Nestes pacientes, a disfunção mastigatória pode interferir na ingestão alimentar e contribuir para padrões de desnutrição, como dinapenia e sarcopenia. Abordamos a relação entre disfunção mastigatória e dinapenia em pacientes cirróticos. **Métodos:** Este estudo transversal envolveu pacientes com cirrose hepática atendidos em um centro de referência brasileiro. Dentistas treinados realizaram exames bucais e testaram os pacientes quanto a parâmetros nutricionais, como força de preensão manual (FPM), teste de velocidade da marcha (TVM) e circunferência da panturrilha (CP). As associações entre mastigação e desnutrição foram estimadas por meio de análise de regressão linear multivariada para medidas contínuas e razão de prevalência ajustada [RP (intervalo de confiança de 95%)] para medidas binárias. **Resultados:** Foram incluídos 149 pacientes com cirrose (60 ± 13 anos, 76% homens, 64% Child A, 60% apenas por alcoolismo). A disfunção mastigatória afetou 107 pacientes (72%), baixa força muscular (FPM anormal) ocorreu em 45 (30%) e TVM anormal em 58 pacientes (41%, entre 143 pacientes). Trinta e cinco (23%) apresentaram FPM e TVM alterados, caracterizando dinapenia. A disfunção mastigatória foi associada à FPM (quantitativa: a disfunção mastigatória reduz a FPM em média 14 kg; $P < 0,004$) ou ao TVM [qualitativa: RP para TVM anormal = 1,96 (IC95% 1,07 – 3,61; $P = 0,030$)], ajustando para a idade. Não houve associação entre disfunção mastigatória e CP. **Conclusões:** Em pacientes com cirrose hepática, a disfunção mastigatória previu dinapenia ditada pela força de preensão manual ou teste de velocidade da marcha. Mais estudos são necessários para avaliar se a reabilitação oral pode alterar o curso da desnutrição nesta população.

Palavras-chave: Cirrose; Dinapenia; Mastigação; Músculo; Sarcopenia.

ABSTRACT¹

Background and aims: Dental diseases are common in patients with hepatic cirrhosis. In these patients, poor mastication might interfere with food intake and contribute to malnutrition patterns, such as dynapenia and sarcopenia. We addressed the relationship between poor mastication and dynapenia in cirrhotic patients. **Methods:** This cross-sectional study involved patients with hepatic cirrhosis treated in a reference Brazilian center. Trained dentists performed oral examinations and tested the patients for nutritional parameters such as handgrip strength (HGS), gait speed test (GST), and calf circumference (CC). Associations between mastication and malnutrition were estimated using multivariate linear regression analysis for continuous measures and adjusted prevalence ratio [PR (95% confidence interval)] for binary measures. **Results:** We included 149 patients with cirrhosis (60 ± 13 years old, 76% men, 64% Child A, 60% due to alcoholism only). Poor mastication affected 107 patients (72%), low muscle strength (abnormal HGS) occurred in 45 (30%), and abnormal GST in 58 patients (41%, among 143 patients). Thirty-five (23%) presented abnormal HGS and GST, characterizing dynapenia. Poor mastication was associated either with HGS (quantitative: poor mastication reduces HGS by 14 kg on average; $P < 0.004$) or with GST [qualitative: PR for abnormal GST = 1.96 (95%CI 1.07 – 3.61; $P = 0.030$)], adjusting for age. There was no association between poor mastication and CC. **Conclusions:** In patients with hepatic cirrhosis, poor mastication predicted dynapenia dictated by handgrip strength or gait speed test. Further studies are needed to assess whether oral rehabilitation can change the course of malnutrition in this population.

Keywords: Cirrhosis; Dynapenia; Mastication; Muscle; Sarcopenia.

¹ Poor mastication predicts dynapenia in patients with hepatic cirrhosis: A cross-sectional study

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é o resultado de um longo período de inflamação, resultando em fibrose, rearranjo vascular e disfunção hepática, que pode levar ao transplante ou morte em poucos anos (Ginès *et al.*, 2021; Jalan *et al.*, 2021). Essas alterações hepáticas geralmente evoluem com complicações clínicas, incluindo ascite, encefalopatia e sangramento por varizes, relacionadas a fatores desencadeantes como sarcopenia e infecções (Jalan *et al.*, 2021; de Franchis *et al.*, 2022). Em 2019, a cirrose causou 2,4% das mortes globais (Huang *et al.*, 2023). Atualmente, suas principais etiologias são transtorno por uso de álcool (Lucey *et al.*, 2020), hepatite C (Martinello *et al.*, 2023), hepatite B (Hsu; Huang; Nguyen, 2023), e doença hepática gordurosa não alcoólica (Powell; Wong; Rinella, 2021).

Pacientes com cirrose frequentemente apresentam doenças bucais, particularmente periodontite (Albuquerque-Souza; Sahingur, 2022), que combinada com falta de higiene, cárie e xerostomia podem levar ao edentulismo (Åberg; Helenius-Hietala, 2022). Lesões dentárias substanciais, especialmente em pacientes com cirrose devido ao abuso crônico de álcool (Priyanka *et al.*, 2017), podem comprometer a função mastigatória e contribuir para a desnutrição.

Os padrões de mastigação podem ser estimados com um exame odontológico detalhado. Estudos recentes sugerem que a redução da

mastigação devido ao edentulismo, particularmente a perda de dentes molares responsáveis pela trituração dos alimentos, pode prever condições digestivas superiores, como disfagia, doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia (Kuze *et al.*, 2023; Neuwald Pauletti *et al.*, 2022; Pauletti *et al.*, 2022). Má oclusão dentária e próteses dentárias mal adaptadas também podem ser critérios objetivos para prever disfunção mastigatória (Neuwald Pauletti *et al.*, 2022; Pauletti *et al.*, 2022).

A cirrose hepática pode ser complicada pelo quadro clínico de sarcopenia, conhecida como perda progressiva de volume e funcionalidade da massa muscular esquelética (Beudart *et al.*, 2016), e pela dinapenia, que está relacionada à diminuição da força muscular, comprometendo o desempenho físico (Clark; Manini, 2012). Essas duas condições clínicas configuram e potencializam a desnutrição, o que impacta diretamente no prognóstico da cirrose. A sarcopenia afeta entre 40% e 70% dos pacientes com cirrose (Kim *et al.*, 2017; Lai *et al.*, 2021; Tandon *et al.*, 2021) e está relacionada a um aumento de morbidades pré e pós-transplante de fígado (Álvares-da-Silva; Silveira 2005; Tsochatzis; Bosch; Burroughs, 2014). A perda de massa muscular torna-se mais pronunciada a piora da reserva hepática e é um fator de risco independente para morte relacionada à cirrose (Tsochatzis; Bosch; Burroughs, 2014; Durand *et al.*, 2014). Embora tenha sido recentemente sugerida uma associação entre má saúde oral e desnutrição (Azzolino *et al.*, 2019), não há atenção a esta associação em pacientes cirróticos.

Nossa hipótese é que a disfunção mastigatória é prevalente em pacientes com cirrose hepática e tal condição pode estar associada à dinapenia ou sarcopenia devido ao comprometimento da ingestão alimentar e, consequentemente, ao surgimento de desnutrição.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cirrose Hepática

2.1.1 Conceitos e Epidemiologia

A cirrose hepática é uma alteração difusa do parênquima hepático caracterizada pela substituição da arquitetura histológica normal por nódulos regenerativos separados por faixas de tecido fibroso. Estas alterações podem levar a condições de alta relevância clínica, como hipertensão portal e insuficiência hepática (Tsochatzis; Bosch; Burroughs, 2014), decorrentes da persistência de fatores agressores ao fígado. Em termos globais, as doenças hepáticas crônicas são responsáveis por cerca de 2 milhões de óbitos/ano, particularmente devido à cirrose hepática descompensada e ao carcinoma hepatocelular. Estes representam a 11^a e 16^a causas de óbitos no mundo por ano, respectivamente. Somadas, cirrose e carcinoma hepatocelular são responsáveis por 3,5% de todas as mortes no mundo (Asrani *et al.*, 2019). Esta cifra tem sido maior na América Latina, Caribe, Norte da África, e Oriente Médio (Moon Andrew M., Singal Amit G., 2020).

As doenças hepáticas vêm aumentando de frequência nos últimos anos, com incremento de cerca de 13% entre os anos de 2000 e 2015 (Moon Andrew M., Singal Amit G., 2020). No Brasil, do total de

hospitalizações de 2001 a 2010, as mortes decorrentes do sistema digestivo contavam como a 7ª causa sendo as doenças hepáticas representando 68% dos óbitos (Nader; de Mattos; Bastos, 2014). Entre 1990 e 2015, a cirrose hepática passou da 19ª posição para a 18ª nas causas de morte, enquanto o câncer hepático passou de 77ª para 71ª (Melo *et al.*, 2017).

As doenças hepáticas podem causar uma série de manifestações extra-hepáticas, as quais reduzem a qualidade de vida e contribuem para a mortalidade relacionada à doença hepática crônica (Asrani *et al.*, 2019). Tais condições impactam substancialmente nos custos dos sistemas de saúde, públicos e privados.

2.1.2 Etiologias

As principais etiologias encontradas nos pacientes com cirrose hepática, representando 80% das causas, são as hepatites virais crônicas (vírus B e vírus C), a doença hepática relacionada ao álcool, a hemocromatose, e o fígado gorduroso (Tsochatzis; Bosch; Burroughs, 2014). Uma fração menor (20%) de etiologias para cirrose hepática inclui uma miscelânea de condições metabólicas, autoimunes, tóxicas e idiopáticas (Lai; Afdhal, 2019).

A representatividade destas etiologias está mudando por conta do combate mundial contra as hepatites virais e o aumento na incidência de casos de fígado gorduroso. O plano da Organização Mundial da Saúde (OMS) é erradicar as hepatites virais B e C até 2030 (Thomas, 2019). Para isto, a hepatite B está sendo combatida com campanhas de vacinação neonatal em massa, enquanto que a hepatite C está sendo

tratada com novos fármacos de ação direta, com taxas de erradicação viral > 95% (Chou *et al.*, 2013). Por outro lado, o aumento dos fatores promotores da síndrome metabólica, principalmente o ganho de peso na população mundial, tem demonstrado ser tendência nos próximos anos uma das principais etiologias para a doença hepática crônica (Moon; Singal; Tapper, 2020; Huang *et al.*, 2023).

Entretanto, é importante destacar que o álcool ainda representa o maior fator etiológico das doenças hepáticas no mundo. De acordo com a OMS, aproximadamente 2 bilhões de pessoas consomem álcool regularmente, e mais de 75 milhões apresentam doença hepática associada ao seu uso (Asrani *et al.*, 2019). Além disso, o seu consumo frequentemente está associado com outros fatores de lesão hepática, tais como as hepatites virais.

Já o fígado gorduroso, que abrange a esteatose hepática e a esteato-hepatite não alcoólica, tem surgido nos últimos anos como uma das principais causas de doença hepática crônica. Sua prevalência global é estimada em 25%, sendo em grande parte relacionada à pandemia de obesidade no mundo, que aumentou em seis vezes nas últimas quatro décadas. Em pacientes com fígado gorduroso, estima-se que a progressão para fibrose seja lenta, levando 7 a 10 anos para cada estágio (fibrose: estágios 0, 1, 2, 3 e 4, este último a cirrose). Assim, a evolução do estágio 2 para cirrose levaria cerca de 20 anos (Asrani *et al.*, 2019), de lento, tal processo pode ser iniciado ainda na adolescência, por conta da instalação da obesidade, com potencial de evolução para cirrose hepática já na faixa dos 50 anos (Li; Zhang; Zhan, 2018).

Outras causas menos comuns de doença hepática crônica e cirrose são hepatite autoimune, colangite biliar primária, colangite esclerosante

primária, lesão hepática medicamentosa, e doença de Wilson. Qualquer desses insultos de maneira persistente ao fígado, embora com mecanismos fisiopatológicos de injúria hepática distintos, pode causar a progressão para a cirrose (Heidelbaugh; Bruderly, 2006; Smith; Baumgartner; Bositis, 2019).

2.1.3 Fisiopatologia

As teorias tradicionais sobre a fisiopatologia da cirrose indicam que as descompensações hepáticas, caracterizadas por ascite, encefalopatia e hemorragia variceal, se devem a alterações circulatórias combinadas à disfunção hepática (Zhou; Zhang; Qiao, 2014). Estudos mais recentes têm introduzido os conceitos de inflamação sistêmica e ataque imunológico a diversos órgãos como fatores fisiopatológicos determinantes na evolução da cirrose e suas complicações (Jalan *et al.*, 2021).

A cirrose hepática pode resultar de qualquer doença crônica que atue com inflamação contínua, levando a necrose de hepatócitos, depósito de fibrose, e angiogênese com alterações vasculares progressivas. Uma vez estabelecida, a cirrose cursa com um período de anos de estabilidade clínica, mantendo a qualidade de vida do paciente. Após a primeira descompensação, geralmente ascite, encefalopatia ou sangramento variceal, costuma evoluir rapidamente para deterioração da função hepática, resultando em admissões hospitalares e grave comprometimento da qualidade de vida (D'Amico *et al.*, 2018). No estágio mais avançado, nominado “acute-on-chronic liver failure” (insuficiência hepática aguda crônica), o aparecimento de múltiplas

disfunções orgânicas costuma predizer a evolução para o óbito (Vicente Arroio, Jalan Jajiv, 2020).

2.1.4 Apresentação clínica e complicações

Na fase de cirrose compensada, quando o quadro clínico costuma ser silencioso, é possível observar uma subfase inicial, na ausência de varizes gastroesofágicas e uma subfase posterior, na presença de varizes. O risco de morte em 5 anos nestas duas subfases é 1,5% e 10%, respectivamente (Planas *et al.*, 2006).

Na fase de cirrose descompensada, o risco de morte depende do tipo e do número de descompensações. No sangramento variceal, a taxa de mortalidade em 5 anos é 20%, enquanto ascite ou encefalopatia isoladas indicam uma mortalidade em 5 anos de 30%. Após a segunda descompensação ou quando dois sistemas descompensam simultaneamente, a taxa de mortalidade em 5 anos sobe para 88% (D'Amico *et al.*, 2014). Em cirrótico descompensado, a ocorrência de insuficiência renal ou infecção bacteriana indica uma elevada taxa de mortalidade, de 63% no ano subsequente (Arvaniti *et al.*, 2010; Fede *et al.*, 2012).

A ascite é comumente o primeiro evento de descompensação em pacientes com cirrose, sendo que 5 a 10% dos cirróticos compensados desenvolvem ascite no ano subsequente (D'Amico; Garcia-Tsao; Pagliaro, 2006). A ocorrência de ascite geralmente é seguida pela deterioração hepática e sistêmica, manifesta por outras descompensações, como infecções bacterianas, distúrbios eletrolíticos, síndrome hepatorenal e sarcopenia (Arroyo; Fernandez, 2011).

A encefalopatia hepática é manifestação frequente de descompensação hepática e impacta severamente na vida dos pacientes e de seus cuidadores (Vilstrup *et al.*, 2014). O comprometimento cognitivo dos pacientes com cirrose descompensada por encefalopatia demanda mais recursos dos sistemas de saúde se comparado a outras descompensações orgânicas (Rakoski *et al.*, 2012). As alterações cerebrais podem também resultar em disfunção motora e comportamental, e sua ocorrência costuma ser proporcional à gravidade da insuficiência hepática e do shunt portossistêmico. Assim, por conceito, a encefalopatia hepática é a disfunção cerebral causada pela insuficiência hepática e/ou shunt portossistêmico, podendo se manifestar com um espectro variável de anormalidades neurológicas e psiquiátricas, variando desde um grau subclínico até o estado de coma (Vilstrup *et al.*, 2014). Assim, ela pode ser classificada em encefalopatia mínima (covert) (Groeneweg *et al.*, 2000), presente em 20 a 80% dos pacientes com cirrose, e encefalopatia manifesta (overt), onde os pacientes apresentam vários sinais clínicos de disfunção cerebral, afetando 30 a 40% dos cirróticos em algum momento de suas evoluções (Amodio *et al.*, 2001; Romero-Gómez *et al.*, 2001).

A história natural da cirrose é caracterizada através do gradiente portal, por uma fase assintomática, descrita como "a fase compensada", e com o passar do tempo, com o aumento do gradiente portal, para a progressão da doença com o desenvolvimento de complicações da hipertensão portal e disfunção hepática, descrita como cirrose descompensada (Asrani *et al.*, 2019). Nesta fase é observado o desenvolvimento de ascite, encefalopatia, icterícia, e sangramento

intestinal por varizes esofágicas. (D'Amico; Garcia-Tsao; Pagliaro, 2006).

A desnutrição é uma condição comum em pacientes cirróticos, afetando 20% daqueles com cirrose compensada e em mais de 50% dos pacientes com cirrose descompensada (European Association for the Study of the Liver, 2019). Tanto o tecido adiposo quanto o muscular pode ser depletado, sendo o primeiro mais comum nas mulheres e o segundo nos homens (Caregaro; Gatta, 1996). A perda de massa muscular, conhecida como sarcopenia, está intimamente ligada a dinapenia, que também leva à diminuição da força muscular, comprometendo o desempenho físico (Clark; Manini, 2012), elas estão associadas a maior risco de complicações, incluindo infecções, encefalopatia hepática e ascite (Huisman *et al.*, 2011; Merli *et al.*, 2013). A sarcopenia e a dinapenia são preditores de mortalidade em pacientes com cirrose hepática e também em pós-transplantados de fígado, sua prevalência nestes casos varia de 40 a 70% (Montano-Loza *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2010; Tandon *et al.*, 2021). Essas duas condições clínicas configuram e potencializam a desnutrição, o que impacta diretamente no prognóstico da cirrose.

Em pacientes com hepatopatia crônica, dois critérios simplificados podem alertar para um risco aumentado de desnutrição/sarcopenia: ter IMC < 18,5 kg/m² e apresentar cirrose descompensada (European Association for the Study of the Liver, 2019). Esta última condição pode ser indicada pelo escore C de Child-Pugh. A avaliação objetiva de sarcopenia pode ser realizada com exame tomográfico abdominal ao nível da terceira vértebra lombar, possibilitando o cálculo de áreas musculares, incluindo o músculo psoas,

músculos paravertebrais e da parede abdominal (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). Visto que o exame tomográfico é caro e expõe o paciente à radiação, ferramentas não invasivas foram desenvolvidas para estimar o grau de sarcopenia. Dentre elas destaca-se o cálculo da circunferência muscular do meio do braço (CMMB), comparado à tomografia no diagnóstico de sarcopenia, a CMMB apresenta bom valor preditivo, com 0,75 para homens e 0,84 para mulheres (Tandon *et al.*, 2016).

Um recente consenso Europeu sobre sarcopenia propôs critérios operacionais para a sua definição (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). A sarcopenia é considerada provável após a identificação de redução na força muscular, e definitiva quando combinada a redução na massa muscular. Estes dois critérios, aliados a redução no desempenho físico, indicam a presença de sarcopenia severa (Nishikawa *et al.*, 2021). Duas ferramentas principais têm sido propostas para a prática clínica, a força de preensão manual (FPM) que registra o valor médio (em quilogramas) do braço dominante segurando um dinamômetro e o teste de levantar da cadeira (TLC). Ao contrário do TLC, o valor prognóstico da FPM tem sido demonstrado em alguns trabalhos em pacientes com cirrose (Buchard *et al.*, 2020; Tandon *et al.*, 2021).

Na avaliação de dinapenia são consideradas avaliação da força muscular, que pode ser feita através de testes de dinamometria manual e avaliação da velocidade de marcha, que é um indicador importante de função física. Embora a dinapenia não seja exclusivamente relacionada à perda de massa muscular, a avaliação da composição corporal, incluindo a massa magra, pode fornecer informações adicionais.

Para avaliação da massa muscular há testes acessíveis e confiáveis como a circunferência muscular do meio do braço e a

circunferência da panturrilha (CP) (Gonzalez *et al.*, 2021; Tandon *et al.*, 2016). Os critérios Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia (AWGS) revisados recomendam a medição da circunferência da panturrilha (CP, valores de referência: 34 cm para homens e 33 cm para mulheres) (Chen *et al.*, 2020). Outro estudo considera os valores de referência: inferior a 35 cm em homens e 34 cm em mulheres (Gonzalez *et al.*, 2021). Já o desempenho físico pode ser aferido pelo teste de velocidade de marcha (Beaudart *et al.*, 2016). O Teste de Velocidade de Marcha (TVM) envolve a cronometragem da velocidade habitual de caminhada em uma distância de 4 metros. Essa avaliação da marcha pode ser realizada por profissionais ou não, utilizando uma área de circulação de 4 metros e um cronômetro, tornando-a uma medida relativamente simples em comparação com muitas outras avaliações. Uma velocidade de marcha igual ou inferior a 0,8 m/s (ou 5 segundos) é recomendada como um indicador de sarcopenia. (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Studenski *et al.*, 2011).

2.1.5 Prognóstico

A cirrose possui um prognóstico altamente variável, sendo influenciado por fatores como etiologia, severidade, presença de complicações e outras comorbidades. Esta avaliação é parte essencial no seguimento desses pacientes, uma vez que contribui para a tomada de decisões (Fede *et al.*, 2012). Em geral, a sobrevida de pacientes com cirrose compensada é de 12 anos, enquanto na cirrose descompensada é na ordem de 2 a 4 anos (D'Amico *et al.*, 2018; Planas *et al.*, 2006). Muitos estudos têm tentado prever a mortalidade da cirrose baseados

em dados clínicos e laboratoriais. Os dois modelos mais comumente utilizados são a Classificação de Child-Pugh e o Escore de MELD.

O escore de Child-Pugh utiliza marcadores laboratoriais como bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, e fatores clínicos, como encefalopatia, e ascite, variando a sua pontuação de 5 a 15, sendo estratificado em classe A (5 a 6 pontos, cirrose compensada), classe B (7 a 9 pontos, comprometimento funcional significativo), e classe C (10 a 15, cirrose descompensada). (Infante-Rivard; Esnaola; Villeneuve, 1987; Smith; Baumgartner; Bositis, 2019).

2.2 Relação entre disfunção mastigatória e desnutrição

Recentemente, tem sido dada atenção à relação entre saúde bucal e desnutrição. Alguns estudos relatam relações entre saúde bucal e força de preensão manual e velocidade de caminhada que são medidas utilizadas no diagnóstico de dinapenia (Jalan *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2017). Apesar de alguns números de relatos de associação entre saúde bucal e desnutrição, não há atenção a esta associação em pacientes cirróticos. (Azzolino *et al.*, 2019).

Devido ao declínio em muitas funções, incluindo o mau estado oral, a ingestão dietética é frequentemente comprometida (Ebadi *et al.*, 2019; Fujishima *et al.*, 2019). A ingestão inadequada de nutrientes é um conhecido fator que contribui para a progressão de muitas doenças. Isso também tem um impacto significativo na complexa etiologia da dinapenia e sarcopenia (Schimmel *et al.*, 2017; Uy *et al.*, 2022).

Uma variedade de problemas dentários pode levar a um declínio na saúde geral por meio da ingestão deficiente de nutrientes, dor e baixa qualidade de vida. Foi relatado por alguns estudos, que o mau estado bucal afeta 71% dos pacientes em ambientes de reabilitação e 91% das pessoas em hospitais de cuidados agudos, e tem sido associado à desnutrição, disfagia, redução das atividades da vida diária. Assim, os problemas causados por uma mastigação deficiente podem levar à desnutrição, dinapenia e sarcopenia através da pouca ingestão de nutrientes (Azzolino *et al.*, 2019; Fujishima *et al.*, 2019; Schimmel *et al.*, 2017).

Mais estudos relatam que a má saúde bucal afeta adversamente a ingestão alimentar e resulta em níveis mais baixos de ingestão de vários

nutrientes, incluindo proteínas, cálcio e vitaminas A, D e E. A escassez desses nutrientes pode desempenhar um papel importante no declínio da massa muscular, força muscular e desempenho físico (Hatta; Ikebe, 2021).

A mastigação é uma função essencial e complexa. A superfície oclusal dos dentes desempenha um papel importante na fragmentação do alimento e na formação do bolo alimentar; a área oclusal total, o número de unidades dentárias oclusais funcionais e o número e integridade dos dentes afetam essa ação (Gonçalves *et al.*, 2021). Sendo assim, quando a boa função é prejudicada por algum fator local pode ser definida como disfunção mastigatória (Uy *et al.*, 2022).

O processo mastigatório tem sido amplamente investigado. Vários aspectos da função mastigatória têm sido relatados, como a fisiologia mastigatória em indivíduos dentados, processamento oral de alimentos, deficiências mastigatórias após a perda dentária e melhora da função mastigatória após diferentes tipos de reabilitação oral ou distúrbios neurológicos (Gonçalves *et al.*, 2021; Uy *et al.*, 2022).

O desempenho mastigatório diminui à medida que a dentição se deteriora. Geralmente, uma relação clara é encontrada entre o estado dentário e o desempenho mastigatório. Além disso, vários estudos mostraram que a perda dentária prejudica a capacidade mastigatória, em geral, a capacidade mastigatória está associada ao número de dentes e ao número de unidades dentárias funcionais (Zhang *et al.*, 2020).

Diversas revisões sobre a função mastigatória foram publicadas (Fan *et al.*, 2022; Kojima *et al.*, 2022). Uma boa função mastigatória não é importante apenas para fragmentar adequadamente os alimentos para facilitar a deglutição segura sem engasgos, mas também é essencial, pois

as deficiências mastigatórias podem ter um efeito negativo tanto na digestão quanto na nutrição (Azzolino *et al.*, 2019; Neuwald Pauletti *et al.*, 2022). Além disso, a mastigação tem uma influência positiva na função cerebral e na cognição e é um fator importante nos resultados odontológicos relatados pelo paciente, como função oral ou impacto psicossocial, bem como a satisfação do paciente (Chapple *et al.*, 2017).

2.3 Condições orais e socioeconômicas relevantes

Problemas orais podem reduzir a qualidade de vida por causa de sintomas como desconforto, dores, disfunções e questões estéticas, podendo levar a redução das interações sociais (Åberg *et al.*, 2014). Estudos têm indicado uma associação entre periodontite e várias doenças sistêmicas, as prováveis explicações para essas associações podem incluir negligência na higiene bucal, fatores de risco compartilhados e processos inflamatórios crônicos (Costa *et al.*, 2019).

Associado às alterações inflamatórias no tecido periodontal, a capacidade adaptativa do local afetado para resistir às forças oclusais pode ser excedida, levando a forças oclusais traumáticas. Evidências indicam que pacientes com periodontite moderada a grave experimentam uma mudança em sua capacidade de mastigar alimentos, o que afeta o produto final da função mastigatória (Dommisch *et al.*, 2022; Uy *et al.*, 2022).

Os sinais e sintomas clínicos de progressão avançada da doença incluem perda dentária, aumento da mobilidade dentária, migração dentária e função mastigatória prejudicada (Dommisch *et al.*, 2022).

Indivíduos com cirrose apresentam chance duas vezes maior de ter periodontite (Albuquerque-Souza; Sahingur, 2022).

A sensação de cavidade oral seca (xerostomia) é uma queixa comum em pacientes com cirrose, em comparação com a população geral. A xerostomia pode estar relacionada ao uso de diuréticos, como também por causa da doença, desidratação ou pelo estilo de vida (M. Zahed, 2020). A boca seca é desagradável e seus sinais e sintomas são frequentemente esquecidos no amplo espectro de casos relacionados à cirrose, incluindo os efeitos colaterais de medicamentos, mas os pacientes podem se beneficiar de um maior nível de atenção e tratamento para este problema (Dodds; Johnson; Yeh, 2005). No entanto, o problema bucal mais comumente relatado está relacionado com o paladar e a ingestão dos alimentos. A maioria dos problemas de saúde bucal podem ser associados ao comportamento alimentar (Linsen *et al.*, 2009).

Além disso, as desigualdades socioeconômicas, como as relacionadas ao contexto sociopolítico, renda e escolaridade, determinam um gradiente social em saúde na sociedade. Ou seja, aqueles que estão em desvantagem social e econômica têm pior saúde geral e bucal (Kirtchuk; Wylie, 2021; Knorst *et al.*, 2021).

As explicações teóricas para as desigualdades socioeconômicas em saúde bucal incluem sugestões de que o menor nível socioeconômico resulta em falta de recursos materiais, como abrigo e alimentação, e acesso a serviços de saúde, produzindo níveis mais elevados de doenças (Singh; Peres; Watt, 2019).

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre disfunção mastigatória e dinapenia/sarcopenia em pacientes com cirrose hepática.

3.2 Hipótese

Existe associação entre disfunção mastigatória e dinapenia/sarcopenia em pacientes com cirrose hepática.

3.3 Objetivos específicos

- a) caracterizar a amostra de pacientes com cirrose hepática atendidos no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP);
- b) descrever a prevalência de disfunção mastigatória;
- c) em pacientes com cirrose, avaliar a associação entre disfunção mastigatória e dinapenia/sarcopenia, controlando para grau de insuficiência hepática, doença periodontal, xerostomia e higiene oral.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

As recomendações da declaração STROBE foram seguidas na concepção e relato deste estudo.

4.1 Design, cenário e participantes

Esta pesquisa faz parte de um projeto guarda-chuva denominado: Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo transversal. Este estudo transversal foi realizado em Passo Fundo (Brasil) entre setembro de 2022 e janeiro de 2024. Foram recrutados pacientes atendidos em um centro de referência para doenças hepáticas, seja em unidade ambulatorial ou hospitalar (Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo- Brasil). Os participantes eram pacientes adultos com cirrose hepática diagnosticada pelos hepatologistas da equipe de pesquisa (RV e LH). Os critérios de exclusão foram incapacidade de colaborar devido a encefalopatia e transplante hepático. Este estudo seguiu as regras da declaração de Helsinque, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local (número: 5.619.521) (Apêndice 1) e do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) (Apêndice 2). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 3) antes de serem avaliados.

4.2 Exame Clínico

Dentistas treinados (BB, LS e HF) entrevistaram os pacientes e realizaram exame clínico seguindo um formulário (Apêndice 4). Os dados demográficos e médicos incluíram detalhes de idade, sexo e cirrose, como confirmação da doença, etiologia, classificação de Child- Pugh, ascite, encefalopatia e carcinoma hepatocelular. Avaliamos a dinapenia e a sarcopenia por meio do teste de força de preensão manual (FPM), teste de velocidade da marcha (TVM) e circunferência da panturrilha (CP). O exame oral abordou o número e condição dos dentes, prótese dentária, padrão facial e oclusão dentária (Pauletti *et al.*, 2022). Os pacientes responderam a um questionário para avaliação da xerostomia, conforme descrito em outro estudo (da Mata *et al.*, 2012).

4.3 Avaliação de dinapenia e sarcopenia

Avaliamos a dinapenia/sarcopenia usando três critérios convencionais (Figura 1) (Leunis *et al.*, 2023): FPM como marcador de força muscular, TVM para desempenho físico e CP representando massa muscular. A FPM foi medida utilizando um dinamômetro digital comercialmente disponível (calibrado para 90 kg, Instrutherm®, São Paulo, Brasil). O teste foi repetido duas vezes utilizando o braço dominante, sendo considerado o melhor índice. O ponto de corte para identificação de FPM anormal foi <27 kg para homens e <16 kg para mulheres (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Dodds *et al.*, 2014). O TVM consistiu em uma velocidade habitual de caminhada cronometrada de 4

metros. Uma única velocidade de marcha de corte $\leq 0,8$ m/s (ou 5 s) foi considerada anormal (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010; Studenski *et al.*, 2011). Utilizamos uma fita métrica padrão para determinação do CP no meio da perna. A baixa quantidade muscular foi identificada quando o CP era inferior a 35 cm em homens e 34 cm em mulheres (Gonzalez *et al.*, 2021).

Marcadores de Dinapenia / Sarcopenia

Ponto de corte para teste anormal	FPM (Kg)	CP (cm)	TVM (s)
Homem	< 27	< 35	< 5
Mulher	< 16	< 34	< 5

4.4 Mastigação

próteses dentárias classificadas como perfeitas e mal adaptadas; e iii. perda dentária, incluindo número e tipo dentário. Solicitamos autorrelato de disfunção mastigatória por qualquer motivo, mas não consideramos a resposta como critério devido a possíveis influências de encefalopatia hepática. Os participantes apresentavam disfunção mastigatória na presença de pelo menos um dos seguintes critérios: oclusão gravemente comprometida, prótese dentária mal adaptada e perda de pelo menos três dentes molares sem reabilitação.



Figura 2 - Critérios utilizados para caracterização da disfunção mastigatória

4.5 Variáveis

A disfunção mastigatória (qualitativa, sim/não) foi o preditor, enquanto a dinapenia/sarcopenia foi o desfecho. Identificamos a dinapenia por meio da FPM (quantitativa e qualitativa: normal/anormal) e TVM (quantitativa e qualitativa: normal/anormal). A sarcopenia

incluiu FPM, TVM e CP (quantitativa e qualitativa: normal/anormal). Os potenciais fatores de confusão para a associação entre mastigação e desnutrição foram idade, sexo, classificação de Child-Pugh (A, B ou C), xerostomia (qualitativa, sim/não), higiene bucal (qualitativa, boa/ruim) e doença periodontal (qualitativa, sim/não).

4.6 Tamanho da amostra e análise estatística

Estimamos o tamanho da amostra com base nas medidas de FPM. Um total de 100 pacientes (75 com disfunção mastigatória e 25 com mastigação regular) foi considerado adequado para identificar uma diferença mínima de 8 kg na FPM entre os dois grupos, com poder de 90% e 0,05 como limite para significância estatística. Neste cálculo, consideramos o desvio padrão = 10 kg (com base em Wang *et al.* 2018), e utilizamos o software PSS-Health (<https://hcpa-unidade-bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health/>).

Descrevemos os dados contínuos utilizando média \pm desvio padrão (DP), e variáveis categóricas com frequências absolutas e percentuais. Os testes t de Student ou Mann-Whitney compararam grupos de variáveis contínuas, de acordo com sua distribuição, enquanto o teste qui-quadrado de Pearson analisou variáveis categóricas.

Para analisar a associação entre disfunção mastigatória e medidas quantitativas de desnutrição, utilizamos modelos lineares de regressão generalizada (GZLM) com estimativa robusta, distribuição gama e ligação log para FPM e VM, e distribuição normal com ligação de identidade para CP. Ao ajustar para confusão, avaliamos possíveis covariáveis com base em considerações teóricas, bem como na

associação estatística observada de cada covariável com a disfunção mastigatória e os resultados, e a colinearidade entre as covariáveis.

O fator de confusão resultante foi a idade (anos) ao ajustar as medidas de CP e VM. Ao modelar para FPM, categorizamos a idade como < 65 vs. 65 ou mais anos devido à falta de suposição de linearidade de efeito. Homens e mulheres foram analisados na avaliação dos resultados dos escores da FPM.

Para estimar a associação entre disfunção mastigatória e as três definições binárias de desnutrição, utilizamos modelos de regressão de Poisson com estimativa robusta para obter razões de prevalência (RP) brutas e ajustadas e respectivos intervalos de confiança de 95%. Como a suposição de linearidade do efeito ocorreu em todos os modelos, utilizamos a idade (anos) como covariável.

Todas as análises foram realizadas no SPSS v.18 e foi escolhido 0,05 como limite para significância estatística em todos os testes.

5 RESULTADOS

5.1 Participantes

Um total de 156 pacientes concordaram em participar. Foram excluídos sete, por transplante de fígado ($n = 4$), dados médicos faltantes ($n = 1$), cirrose não confirmada ($n = 1$) e um adolescente de 13 anos ($n = 1$). Dos 149 pacientes analisados (60 ± 13 anos, 76% homens, 64% Child-Pugh A, 60% devido apenas ao alcoolismo), 107 apresentavam disfunção mastigatória (72%) e 42 (28%) apresentavam mastigação regular. 25 pacientes (17%) foram examinados durante a internação, enquanto 124 pacientes (83%) foram examinados ambulatorialmente.

Os pacientes com disfunção mastigatória eram aproximadamente dez anos mais velhos que os pacientes com mastigação regular (Tabela 1), e os homens correspondiam a três quartos dos pacientes em ambos os grupos. Pacientes com disfunção mastigatória apresentaram maior proporção de cirrose exclusivamente por abuso de álcool do que pacientes com mastigação regular. As taxas de Child-Pugh A (vs. B e C), ascite, encefalopatia hepática e CHC não diferiram de acordo com o estado mastigatório.

Tabela 1 - Demografia e condições médicas (n = 149) de acordo com o estado mastigatório

	Disfunção mastigatória (n = 107)	Mastigação regular (n = 42)	P-value
Idade, em anos, média ± DP	62.3 ± 9.7	52.5 ± 16.9	0.001†
Homens, n (%)	81 (76%)	32 (76%)	0.999††
Etiologia da cirrose, n (%)			0.025††
Exclusivo abuso de álcool	71 (66%)	19 (45%)	
Outros (incluindo álcool)	36 (34%)	23 (55%)	
Classificação Child-Pugh, n (%)			0.342††
A	66 (62%)	30 (71%)	
B e C	41 (38%)	12 (29%)	
Ascite, n (%)*	53 (50%)	23 (55%)	0.590††
Encefalopatia, n (%)			0.150††
Subclínica	85 (79%)	38 (90%)	
Manifeta	22 (21%)	4 (10%)	
CHC#, n (%)	16 (15%)	3 (7%)	0.278††

*Índice de massa corporal; **15% dos pacientes com disfunção mastigatória apresentaram ascite moderada a grave vs. 9% dos pacientes com mastigação normal/regular (P = 0,438); †Teste t de Student; ††Qui-quadrado exato; # Carcinoma hepatocelular.

5.2 Condições orais e status de mastigação

A xerostomia ocorreu em um terço dos pacientes com disfunção mastigatória e em um quarto dos pacientes com mastigação regular, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela 2). Em ambos os grupos, a doença periodontal esteve igualmente presente, afetando um quarto dos participantes. A má higiene oral foi significativamente mais prevalente em pacientes com mastigação deficiente do que naqueles com mastigação regular.

Entre os 107 participantes com disfunção mastigatória, os números observados para os critérios para sua caracterização foram: i. má oclusão dentária (n = 81 pacientes), ii. perda de dentes molares sem reabilitação (n = 41) e iii. perda de dentes molares com uso de próteses mal adaptadas (n = 66).

Tabela 2 - Condições bucais (n = 149) segundo estado mastigatório

	Disfunção mastigatória (n = 107)	Mastigação regular (n = 42)	P-value†
N (%)			
Xerostomia	37 (35%)	11 (26%)	0.340
Doença periodontal	28 (26%)	10 (24%)	0.837
Má higiene oral#	59 (55%)	3 (7%)	<0.001
Oclusão dentária			††
Ótima	4 (4%)	18 (43%)	
Aceitável	22 (21%)	24 (57%)	
Ruim	81 (75%)	0 (0%)	
Edentulismo ≥ 3 molares	106 (99%)	9 (21%)*	††
Próteses dentária**			††
Não reabilitados	41 (38%)	-	
Anterior perfeita	0 (0%)	9 (50%)	
Posterior perfeita	0 (0%)	9 (50%)	
Mal adaptada	66 (62%)	0 (0%)	

#Vs. higiene normal/regular; *Nove pacientes com reabilitação dentária após tratamento protético adequado; **Anterior significa dentes que não sejam molares, posterior significa dentes molares; e não adaptado significa oclusão ruim e/ou mal adaptado ao tecido de suporte; †Qui-Quadrado Exato; ††Variáveis não comparáveis devido à entrada de critérios.

5.3 Marcadores de dinapenia

A provável dinapenia indicada por baixa força muscular (FPM anormal) afetou 45 dos 149 pacientes (30%). FPM anormal foi mais frequente em pacientes com disfunção mastigatória (36%) do que naqueles com mastigação regular (14%, $P = 0,009$, Tabela 3). Apenas para a FPM os escores diferiram significativamente entre os sexos. Em média, a FPM foi menor em pacientes com disfunção mastigatória, tanto para homens (diferença média de 13 Kg, $P < 0,001$) quanto para mulheres (12 Kg, $P = 0,013$). O parâmetro massa muscular (CP) não diferiu entre pacientes com disfunção mastigatória e aqueles com mastigação regular, tanto para CP qualitativa quanto quantitativa ($P > 0,400$). Após essa constatação, focamos na relação entre disfunção mastigatória e marcadores de dinapenia. A VM durou mais tempo em pacientes com disfunção mastigatória (diferença média de 1,2 s, $P < 0,001$) e mais desses pacientes apresentaram VM anormal do que pacientes com mastigação regular ($P = 0,002$). Dinapenia confirmada (FPM anormal e VM anormal) ocorreu em 35 pacientes (23%). Observamos maior prevalência de dinapenia em pacientes com disfunção mastigatória do que naqueles com mastigação regular, com significância estatística limítrofe (28% vs. 12%; $P = 0,051$).

Tabela 3 - Parâmetros de desnutrição em 149 participantes de acordo com o estado mastigatório

	Disfunção mastigatória (n = 107)	Mastigação normal (n = 42)	P-value
Força de preensão manual (Kg)			
Homens: quantitativa, média±DP(n)	29.4 ± 12.2 (81)	42.6 ± 18.4 (32)	<0.001
Mulheres: quantitativa, média±DP(n)	19.7 ± 8.3 (26)	32.0 ± 18.4 (10)	0.013
Anormal, n (%)	39 (36%)	6 (14%)	0.009
Circunferência da panturrilha (cm)			
Quantitativa, média ± DP	38.1 ± 4.8	37.5 ± 4.8	0.451
Anormal, n (%)	19 (18%)	10 (24%)	0.490
Teste de velocidade de marcha (s)			
Quantitativa, média ± DP	5.8 ± 2.5	4.6 ± 2.1	<0.001
Anormal*, n (%)	53 (50%)	9 (21%)	0.002

*Entre 107 pacientes com disfunção mastigatória, seis não conseguiam andar (quatro com força muscular reduzida que foram considerados no grupo de teste de velocidade de marcha anormal).

5.4 Associação bruta e ajustada entre disfunção mastigatória e dinapenia

A associação entre disfunção mastigatória e dinapenia foi analisada por meio de parâmetros qualitativos e quantitativos incluindo FPM e VM. Nas análises univariadas dos parâmetros qualitativos (Tabela 4), a disfunção mastigatória foi associada à FPM reduzida [RP 2,55 (1,17-5,58), P = 0,019] ou ao TVM alterado [RP 2,26 (1,23-4,18), P

= 0,009]. Ajustando pela idade, a disfunção mastigatória permaneceu associada à FPM [RP = 2,02 (IC95% 0,92 – 4,44); P = 0,081] e TVM [RP = 1,96 (IC95% 1,07 – 3,61); P = 0,030], embora com significância estatística limítrofe para FPM. A prevalência ajustada por idade de FPM reduzida ou VM anormal dobra se o paciente cirrótico apresentar disfunção mastigatória.

Para medidas quantitativas de dinapenia, a disfunção mastigatória reduziu a FPM em 14 kg, em média. Separando por sexo, a redução média ajustada por idade nas mulheres foi de 14,2 Kg (P = 0,003) e nos homens foi de 13,5 Kg (P < 0,001).

A disfunção mastigatória aumentou o tempo do TVM ajustado à idade em 0,8 s, em média, com significância estatística limítrofe (P = 0,060).

Tabela 4 - Medidas brutas e ajustadas por idade de associação entre disfunção mastigatória e dinapenia medidas por FPM reduzida (força de apreensão manual) e TVM anormal (teste de velocidade de marcha).

Desfecho	Análise univariada		Análise multivariada	
	P	Bruta RP† (95% IC)	P	Ajustada RP† (95% IC)
FPM Reduzida	0.019	2.55 (1.17-5.58)	0.081	2.02 (0.92-4.44)
TVM Anormal	0.009	2.23 (1.23-4.18)	0.030	1.96 (1.07-3.61)

† Razão de prevalência ajustada por idade.

6 DISCUSSÃO

A cirrose hepática é uma doença multissistêmica relevante, dispendiosa, na qual o fígado danificado interage com todo o corpo, resultando, mais cedo ou mais tarde, em complicações e morte. Aqui abordamos um novo “eixo fígado-corpo”, focado na relação entre mastigação e nutrição em pacientes com cirrose. A disfunção mastigatória foi recentemente reconhecida como um fator de risco para condições gastrointestinais superiores (Kuze *et al.*, 2023; Neuwald Pauletti *et al.*, 2022; Pauletti *et al.*, 2022) e é um obstáculo estabelecido para a digestão e absorção de nutrientes (Kumar *et al.*, 2022). Dado o alto risco de lesões dentárias em pacientes com doença hepática crônica, particularmente em usuários que abusam de álcool (Priyanka *et al.*, 2017), levantamos a hipótese de que os pacientes cirróticos são particularmente preocupantes em termos de disfunção mastigatória e desnutrição.

Neste estudo transversal envolvendo 149 pacientes com cirrose hepática, descobrimos que a disfunção mastigatória estava associada a marcadores de dinapenia, especificamente FPM e TVM. A FPM medida com dinamômetro manual é considerada o padrão ouro atual para o diagnóstico de baixa força muscular (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Leunis *et al.*, 2023), o que caracteriza provável dinapenia. No presente estudo, a FPM diminuiu em média 14 Kg na presença de disfunção mastigatória.

O TVM foi o segundo marcador de dinapenia previsto pela disfunção mastigatória. Este marcador de desempenho físico, quando anormal, está associado negativamente à sobrevivência em idosos (Studenski *et al.*, 2011). Embora não estudado, o provável mecanismo para esta associação é o comprometimento nutricional secundário à disfunção mastigatória, comprometendo potencialmente a ingestão alimentar em quantidade e qualidade. Na verdade, uma ligação entre perda dentária e desnutrição foi recentemente reconhecida em adultos com mais de 50 anos (Xia *et al.*, 2022). Como a ingestão de proteínas é normalmente alcançada pelo consumo de alimentos sólidos como a carne, uma boa função mastigatória é necessária quando confrontado com dietas contendo tais consistências (Kumar *et al.*, 2022-; Ribes; Arnal; Talens, 2023). Se a disfunção mastigatória provoca efeitos diferentes entre a desnutrição proteica e a ingestão calórica merece estudos adicionais. A opinião de especialistas defende que a avaliação da força muscular e do desempenho físico podem ser ferramentas interessantes para identificação da sarcopenia na prática clínica (Liu, 2023). Em contrapartida, a massa muscular avaliada com CP não foi associada a disfunção mastigatória. Controvérsias foram levantadas sobre a precisão do CC como marcador de massa muscular (Plauth *et al.*, 2019; Bischoff *et al.*, 2020). A retenção de líquidos nas pernas de pacientes cirróticos com ascite pode distorcer a medida da CP. Estudos são necessários para abordar a relação entre má mastigação e sarcopenia avaliada com quantificação muscular tomográfica. No entanto, a dinapenia confirmada afetou 23% da nossa amostra com predomínio de cirrose compensada. As evidências apoiam uma conexão entre dinapenia e doença hepática gordurosa, na qual a qualidade muscular foi positivamente associada à

função das células β (Frigerio *et al.*, 2023; Rinella *et al.*, 2023). Uma metanálise descreveu que a prevalência global de sarcopenia em pacientes com cirrose é de 37,5%, particularmente em homens, doença hepática relacionada ao álcool e cirrose descompensada (Tantai *et al.*, 2022).

Estudamos pacientes com cirrose hepática, principalmente homens na faixa etária de seis décadas, com transtorno por uso de álcool como principal etiologia (Kranzler; Soyka, 2018). Dois terços tinham cirrose compensada (classe A de Child-Pugh) e a maioria foi avaliada em ambulatório (83%), enquanto menos de 10% apresentavam cirrose em fase terminal (Child-Pugh C). A disfunção mastigatória ocorreu em 72% desses pacientes e estava relacionada com idade avançada (~10 anos) e maior prevalência de alcoolismo. No entanto, a doença periodontal afetou apenas um quarto dos participantes, provavelmente devido à elevada prevalência de edentulismo nesta população. A distribuição da classificação de Child-Pugh, ascite, encefalopatia hepática e carcinoma hepatocelular não diferiu independentemente do estado de mastigação, embora a ascite moderada a maciça tenha sido numericamente maior em pacientes com disfunção mastigatória. Essas características estão de acordo com estudos epidemiológicos envolvendo pacientes com doença hepática crônica (Huang *et al.*, 2023).

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que aborda a relação entre mastigação e desnutrição em pacientes com cirrose, envolvendo uma equipe de pesquisa com hepatologistas e dentistas treinados para diagnosticar padrões de mastigação e marcadores de desnutrição. A disfunção mastigatória foi estimada usando critérios desenvolvidos e publicados em outros estudos (Kuze *et al.*, 2023; Neuwald Pauletti *et al.*,

2022; Pauletti *et al.*, 2022). Os critérios foram adaptados para cirrose e o autorrelato de mastigação reduzida não foi considerado para evitar a potencial influência da encefalopatia hepática, encontrada em quase 20% dos pacientes. Portanto, usamos apenas dados objetivos para classificar a mastigação. O critério edentulismo molar foi estabelecido na perda de três ou mais dentes, independentemente da localização do molar, para facilitar o diagnóstico na prática médica. Acreditamos que os resultados deste estudo podem ser generalizados para pacientes com cirrose hepática em todo o mundo.

Este estudo tem limitações e pontos fortes. Embora a estimativa da amostra indicasse um número de pacientes inferior (100 pacientes) ao efetivamente estudado, nossa amostra de 149 pacientes gerou algumas associações com significância limítrofe que poderiam ser resolvidas com mais alguns pacientes. Não avaliamos a hipogeusia, potencialmente envolvida na redução da ingestão alimentar em pacientes cirróticos (Fernandes *et al.*, 2016). As ferramentas utilizadas para avaliação da desnutrição não incluíam quantificação muscular com tomografia computadorizada, considerada padrões ouro para avaliação de massa muscular (Beaudart *et al.*, 2016). Em vez disso, incluímos marcadores acessíveis, de baixo custo e cientificamente aprovados, como FPM e TVM (Leunis *et al.*, 2023). Ainda que tenha sido necessário ajustar as estimativas apenas pela idade após considerações de multicolinearidade. Devido à multicolinearidade, as estimativas foram ajustadas apenas para a idade, mas tivemos a cautela de abordar vários possíveis fatores de confusão das condições bucais, como a xerostomia e a doença periodontal, bem como informações médicas críticas antes da decisão relativa ao ajuste.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizamos um estudo transversal em pacientes com cirrose hepática para abordar a relação entre mastigação e desnutrição. Neste grupo de estudo, a disfunção mastigatória foi altamente prevalente e foi um preditor de dinapenia ditada pela força de preensão manual e teste de velocidade da marcha. Se a reabilitação oral pode mudar o curso da dinapenia em pacientes cirróticos, necessita de maior elucidação em estudos intervencionistas bem conduzidos.

REFERÊNCIAS

ÅBERG, Fredrik *et al.* Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatology Research*, v. 44, n. 3, p. 349–353, 2014.

ÅBERG, Fredrik; HELENIUS-HIETALA, Jaana. Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations - A Narrative Review. *Dentistry Journal*, v. 10, n. 2, p. 1–14, 2022.

ALBUQUERQUE-SOUZA, Emmanuel; SAHINGUR, Sinem E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontology 2000*, v. 89, n. 1, p. 125–141, 2022.

ALVARES-DA-SILVA, M. R.; SILVEIRA, Themis R. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*, v. 21, n. 2, p. 113–117, 2005.

AMODIO, Piero *et al.* Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*, v. 35, n. 1, p. 37–45, 2001.

ARROYO, Vicente; FERNANDEZ, Javier. Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Annals of Hepatology*, v. 10, n. SUPPL. 1, p. S6–S14, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31600-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31600-X).

ARVANITI, Vasiliki *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*, v. 139, n. 4, p. 1246–1256.e5, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>.

ASRANI, Sumeet K. *et al.* Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, v. 70, n. 1, p. 151–171, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.

AZZOLINO, Domenico *et al.* Poor oral health as a determinant of malnutrition and sarcopenia. *Nutrients*, v. 11, n. 12, p. 1–17, 2019.

BEAUDART, Charlotte *et al.* Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics*, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>.

BISCHOFF SC, BERNAL W, DASARATHY S, MERLI M, PLANK LD, SCHUTZ T, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, v. 39, p. 3533–3562. 2020.

BUCHARD, Benjamin *et al.* Assessment of malnutrition, sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis: Which tools should we use in clinical practice?. *Nutrients*, v. 12, n. 1, 2020.

CAREGARO, Lorenza; GATTA, Angelo. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *The American journal of clinical nutrition*, v. 63, n. 4, p. 602–609, 1996.

CHAPPLE, Iain L.C. *et al.* Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 44, p. S39–S51, 2017.

CHEN, Liang Kung *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 21, n. 3, p. 300–307.e2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>.

CHOU, Roger *et al.* Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, v. 158, n. 2, p. 114–123, 2013.

CLARK BC, MANINI TM. What is dynapenia? *Nutrition*, v. 28, p. 495–503, 2012.

COSTA, Fernando Oliveira *et al.* Periodontitis in individuals with liver cirrhosis : A case – control study. *Journal of Clinical Periodontology* *Periodontology*, v. 10, n. March, p. 991–998, 2019.

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

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

DA MATA, Adsp *et al.* Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Diseases*, v. 18, n. 3, p. 293–298, 2012.

D’AMICO, Gennaro *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, v. 68, n. 3, p. 563–576, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>.

D’AMICO, G. *et al.* Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 39, n. 10, p. 1180–1193, 2014.

D’AMICO, Gennaro; GARCIA-TSAO, Guadalupe; PAGLIARO, Luigi. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, v. 44, n. 1, p. 217–231, 2006.

DE FRANCHIS R, Bosch J, GARCIA-TSAO G, REIBERGER T, Ripoll C, BAVENO VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, v. 76, p. 959-974, 2012.

DODDS, Richard M. *et al.* Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS ONE*, v. 9, n. 12, p. 1–15, 2014.

DODDS, Michael W.J.; JOHNSON, Dorteia A.; YEH, Chih Ko. Health benefits of saliva: A review. *Journal of Dentistry*, v. 33, n. 3 SPEC. ISS., p. 223–233, 2005.

DOMMISCH, Henrik *et al.* Efficacy of tooth splinting and occlusal adjustment in patients with periodontitis exhibiting masticatory dysfunction: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. S24, p. 149–166, 2022.

DURAND, François *et al.* Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *Journal of Hepatology*, v. 60, n. 6, p. 1151–1157, 2014.

EBADI, Maryam *et al.* Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *Journal of Gastroenterology*, v. 54, n. 10, p. 845–859, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01605-6>.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*, v. 70, n. 1, p. 172–193, 2019.

FAN, Yanpin *et al.* Associations of general health conditions with masticatory performance and maximum bite force in older adults: A systematic review of cross-sectional studies. *Journal of Dentistry*, v. 123, n. March, p. 104186, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104186>.

FEDE, Giuseppe *et al.* Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *Journal of Hepatology*, v. 56, n. 4, p. 810–818, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.016>.

FERNANDES SA, BONA S, CERSKI CT, MARRONI NP, MARRONI CA. Alteration of taste buds in experimental cirrhosis. Is there correlation with human hypogeusia? *Arq Gastroenterol*, v. 53, p. 278–284, 2016.

FRIGERIO F, DE MARINIS M, CAMARDELLA F, CANTISANI V, PINTO A, BERNARDI M, et al. Dynapenia, Muscle Quality, and Hepatic Steatosis in Patients with Obesity and Sarcopenic Obesity. *Biomedicines*, v. 11, 2023.

FUJISHIMA, Ichiro *et al.* Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations. *Geriatrics and Gerontology International*, v. 19, n. 2, p. 91–97, 2019.

GINÈS, Pere *et al.* Liver cirrhosis. *The Lancet*, v. 398, n. 10308, p. 1359–1376, 2021.

GONÇALVES, Thais Marques Simek Vega *et al.* Consensus on the terminologies and methodologies for masticatory assessment. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 48, n. 6, p. 745–761, 2021.

GONZALEZ, Maria Cristina *et al.* Calf circumference: Cutoff values from the NHANES 1999-2006. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 113, n. 6, p. 1679–1687, 2021.

GROENEWEG, Michael *et al.* Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, v. 32, n. 5, p. 748–753, 2000.

HATTA, Kodai; IKEBE, Kazunori. Association between oral health and sarcopenia: A literature review. *Journal of Prosthodontic Research*, v. 65, n. 2, p. 131–136, 2021.

HEIDELBAUGH, Joel J; BRUDERLY, Michael. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *American family physician*, v. 74, p. 756–62, 781, 2006.

HSU, Yao Chun; HUANG, Daniel Q.; NGUYEN, Mindie H. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, n. 8, p. 524–537, 2023.

HUANG, Daniel Q. *et al.* Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, n. 6, p. 388–398, 2023.

HUISMAN, Ellen J. *et al.* Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 23, n. 11, p. 982–989, 2011.

INFANTE-RIVARD, Claire; ESNAOLA, Santiago; VILLENEUVE, Jean-Pierre -P. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, v. 7, n. 4, p. 660–664, 1987.

JALAN, Rajiv *et al.* New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of Hepatology*, v. 75, p. S14–S26, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>.

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. 1–16, 2017.

KIRTCHUK, Liza; WYLIE, Ann. Social and environmental determinants of health. *A Prescription for Healthy Living: A Guide to Lifestyle Medicine*, p. 3–15, 2021.

KNORST, Jessica K. *et al.* Socioeconomic status and oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v. 49, n. 2, p. 95–102, 2021.

KOJIMA, Gotaro *et al.* Associations between self-reported masticatory dysfunction and frailty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 17, n. 9 September, p. 1–9, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0273812>.

KRANZLER, Henry R.; SOYKA, Michael. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder a review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 320, n. 8, p. 815–824, 2018.

KUMAR, Abhishek *et al.* *Chewing and its influence on swallowing, gastrointestinal and nutrition-related factors*: a systematic review. [S. l.]: Taylor & Francis, 2022-. ISSN 15497852.v. 63 Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2098245>.

KUZE, Luana Soares *et al.* Association between masticatory dysfunction and gastroesophageal reflux disease: A population-based study in the elderly. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 50, n. 2, p. 150–156, 2023.

LAI, Michelle; AFDHAL, Nezam H. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 48, n. 2, p. 281–289, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>.

LAI, J. C. *et al.* Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the

Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 74, n. 3, p. 1611-1644, 2021.

LEUNIS, S. *et al.* Sarcopenia in end-stage liver disease and after liver transplantation. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, v. 86, n. 2, p. 323–334, 2023.

LI, Bei; ZHANG, Chuan; ZHAN, Yu Tao. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2018, 2018.

LINSEN, Sabine *et al.* Craniomandibular Pain, Bite Force, and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Jaw Resection. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 37, n. 1, p. 94–106, 2009.

LIU Y, JI F, NGUYEN MH. Sarcopenia in cirrhosis: epidemiology, diagnosis, management and prognosis. *Curr Opin Gastroenterology*, v. 39, p. :131-139, 2023.

LUCEY, Michael Ronan *et al.* Introducing the 2019 American Association for the Study of Liver Diseases Guidance on Alcohol-Associated Liver Disease. *Liver Transplantation*, v. 26, n. 1, p. 14–16, 2020.

M. ZAHED, M Bahador. Oro-Dental Health of Patients with Chronic Hepatic Failure. v. 11, n. 3, p. 115–121, 2020.

MARTINELLO, Marianne *et al.* Hepatitis C. *The Lancet*, v. 402, n. 10407, p. 1085–1096, 2023.

MELO, Ana Paula Souto *et al.* Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. 25000192049, p. 61–74, 2017.

MERLI, Manuela *et al.* Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metabolic Brain Disease*, v. 28, n. 2, p. 281–284, 2013.

MOON, Andrew M.; SINGAL, Amit G.; TAPPER, Elliot B.

Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 12, p. 2650–2666, 2020.

MONTANO-LOZA, Aldo J. *et al.* Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 10, n. 2, p. 166–173, 2012.

NADER, Lysandro A.; DE MATTOS, Angelo A.; BASTOS, Gisele A.N. Burden of liver disease in Brazil. *Liver International*, v. 34, n. 6, p. 844–849, 2014.

NEUWALD PAULETTI, Roberta *et al.* Reduced masticatory function predicts gastroesophageal reflux disease and esophageal dysphagia in patients referred for upper endoscopy: A cross-sectional study. *Digestive and Liver Disease*, v. 54, n. 3, p. 331–335, 2022.

NISHIKAWA, Hiroki *et al.* Sarcopenia and frailty in liver cirrhosis. *Life*, v. 11, n. 5, p. 1–13, 2021.

PATEL, S.P. *et al.* Central Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *Journal of Surgical Research*, v. 158, n. 2, p. 408–409, 2010.

PAULETTI, Roberta Neuwald *et al.* Reduced mastication is a risk factor for Rome IV postprandial distress syndrome in patients investigated with upper endoscopy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 46, n. 10, p. 102032, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102032>.

PLANAS, Ramon *et al.* Natural History of Patients Hospitalized for Management of Cirrhotic Ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 4, n. 11, p. 1385–1394, 2006.

PLAUTH M, BERNAL W, DASARATHY S, MERLI M, PLANK LD, SCHUTZ T, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, n. 38, p. 485-521, 2019.

POWELL, Elizabeth E.; WONG, Vincent Wai Sun; RINELLA, Mary. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10290, p. 2212–2224, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->

6736(20)32511-3.

PRIYANKA, Kakarla *et al.* Impact of alcohol dependency on oral health – a cross-sectional comparative study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 11, n. 6, p. ZC43–ZC46, 2017.

RAKOSKI, Mina O. *et al.* Burden of cirrhosis on older Americans and their families: Analysis of the health and retirement study. *Hepatology*, v. 55, n. 1, p. 184–191, 2012.

RIBES, Susana; ARNAL, Milagros; TALENS, Pau. Influence of food oral processing, bolus characteristics, and digestive conditions on the protein digestibility of turkey cold meat and fresh cheese. *Food Research International*, v. 173, n. P1, p. 113297, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113297>.

RINELLA ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, ABDELMALEK MF, CALDWELL S, BARB D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 77, p. 1797–1835, 2023.

ROMERO-GÓMEZ, Manuel *et al.* Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*, v. 96, n. 9, p. 2718–2723, 2001.

SCHIMMEL, Martin *et al.* Masticatory Performance and Maximum Bite and Lip Force Depend on the Type of Prosthesis. *The International Journal of Prosthodontics*, v. 30, n. 6, p. 565–572, 2017.

SINGH, A.; PERES, M. A.; WATT, R. G. The Relationship between Income and Oral Health: A Critical Review. *Journal of Dental Research*, v. 98, n. 8, p. 853–860, 2019.

SMITH, Andrew; BAUMGARTNER, Katrina; BOSITIS, Christopher. Cirrhosis: Diagnosis and management. *American Family Physician*, v. 100, n. 12, p. 759–770, 2019.

STUDENSKI, Stephanie *et al.* Gait speed and survival in older adults. *Jama*, v. 305, n. 1, p. 50–58, 2011.

TANDON, Puneeta *et al.* A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 10, p. 1473-1480.e3, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.040>.

TANDON, Puneeta *et al.* Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, v. 75, n. Suppl 1, p. S147–S162, 2021.

THOMAS, David L. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 21, p. 2041–2050, 2019.

TSOCHATZIS, Emmanuel A.; BOSCH, Jaime; BURROUGHS, Andrew K. Liver cirrhosis. *The Lancet*, v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, 2014. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5).

UY, Samantha N.M.R. *et al.* Food intake, masticatory function, tooth mobility, loss of posterior support, and diminished quality of life are associated with more advanced periodontitis stage diagnosis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 3, p. 240–250, 2022.

VICENTE ARROIO, JALAN JAJIV, Ricardo Moreau. Acute-on-Chronic Liver Failure. *Vicente Arroyo, Richard Moreau, and Rajiv Jalan*, v. 22, n. 382, p. 2137–2145, 2020.

VILSTRUP, Hendrik *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, v. 60, n. 2, p. 715–735, 2014.

WANG, Y. C. *et al.* Hand-Grip Strength: Normative Reference Values and Equations for Individuals 18 to 85 Years of Age Residing in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther*, v. 48, n. 9, p. 685-693, Sept. 2018.

XIA, Xin *et al.* Nutrition mediates the relationship between number of teeth and sarcopenia: a pathway analysis. *BMC Geriatrics*, v. 22, n. 1, p. 1–11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03350-7>.

ZHANG, Qian *et al.* Food avoidance is associated with reduced

dentitions and edentulousness. *Clinical Oral Investigations*, v. 24, n. 2, p. 849–856, 2020.

ZHOU, Wen Ce; ZHANG, Quan Bao; QIAO, Liang. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 23, p. 7312–7324, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Comitê de Ética

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo transversal

Pesquisador: Fernando Fornari

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61135322.9.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.619.521

Apresentação do Projeto:

A ocorrência de doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática ainda é pouco estudada. Graus diversos de insuficiência hepática, aliados a dificuldades na higiene oral inerentes ao comportamento de pacientes com cirrose por alcoolismo, podem favorecer a instalação de diversas condições orais, particularmente doença periodontal e disfunção mastigatória. Estas condições odontológicas, por sua vez, podem contribuir para a piora da insuficiência hepática, servindo como porta de entrada para translocação bacteriana, aporte de mediadores inflamatórios em nível sistêmico e sarcopenia.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é descrever a prevalência de doenças e condições odontológicas em pacientes com cirrose hepática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os riscos em participar desta pesquisa serão desconforto ou agitação emocional ao responder os questionários e realizar os testes de avaliação de sarcopenia. Você poderá ter algum desconforto durante o exame da boca. Mas não haverá uso de equipamentos odontológicos que lhe causem dor forte. Como benefício, caso seja identificado problema dentário importante, o paciente será encaminhado para atendimento na clínica odontológica da UPF, respeitando a vontade e as possibilidades do paciente, e conforme a agenda da clínica.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

UF: RS

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.619.521

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O desenho do estudo é individuado, observacional, do tipo inquérito, envolvendo pacientes com cirrose hepática atendidos no Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo. Serão selecionados 323 pacientes consecutivos com cirrose hepática, ambulatoriais ou internados, atendidos entre setembro de 2022 e março de 2023. Será realizada coleta de dados odontológicos, incluindo um exame oral, e coleta de dados médicos (dados clínicos, laboratoriais e de imagem, com classificação funcional e prognóstica da cirrose).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa foi apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do pesquisador e das instituições estavam presentes. O protocolo foi considerado claro em seus aspectos científicos e metodológicos.

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita: a) A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados; b) Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página "Enviar Notificação"+ relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa na forma como foi proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1991727.pdf	01/08/2022 16:56:57		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	01/08/2022 16:56:02	Fernando Fornari	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesqnaoiniciada.pdf	30/07/2022 21:54:27	Fernando Fornari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoHSVP.pdf	30/07/2022 21:54:17	Fernando Fornari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE300722.pdf	30/07/2022 21:54:03	Fernando Fornari	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

UF: RS

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.619.521

Justificativa de Ausência	TCLE300722.pdf	30/07/2022 21:54:03	Fernando Fornari	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCirroseEDoencasOrais.pdf	30/07/2022 21:53:52	Fernando Fornari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 01 de Setembro de 2022

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador(a))

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Página 03 de 03

APÊNDICE 2 – Autorização Hospital São Vicente de Paulo




Passo Fundo, 08 de julho de 2022.

Declaração de Autorização de Pesquisa

O Hospital São Vicente de Paulo autoriza a realização do projeto de pesquisa intitulado **“Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo transversal”**, cujo pesquisador responsável é o Dr Fernando Fornari, condicionado a parecer positivo emitido por Comitê de Ética em Pesquisa do sistema CEP/CONEP.

Antes de iniciar a execução do projeto, o pesquisador responsável deverá disponibilizar cópia do parecer positivo do Comitê de Ética em Pesquisa à Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo. Da mesma forma, qualquer alteração no projeto deverá ser encaminhada para Gerência de Ensino e Pesquisa para avaliação por esta Comissão. O pesquisador responsável deverá ainda comunicar a Gerência de Ensino e Pesquisa do encerramento do projeto.

A Comissão ressalta a necessidade de cumprimento da legislação brasileira, incluindo a Lei Geral de Proteção de Dados, a legislação relativa à pesquisa envolvendo seres humanos, notadamente a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e disposições complementares, os Códigos de Ética profissionais e o Manual de Conduta Ética do Hospital São Vicente de Paulo na condução do projeto. A Instituição se reserva o direito de auditoria sobre a condução do projeto e dados coletados, do processo de consentimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.


Alexandre Pereira Fagnon
Presidente da Comissão Pró-Pesquisa
da Associação Hospitalar Beneficente
São Vicente de Paulo

APÊNDICE 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

FACULDADE DE MEDICINA

Campus II - Rua Teixeira Soares, 817 - Centro
CEP 99010-080 - Passo Fundo - RS

Fone: (54)3316-8553 – (54)3316-8554



e-mail: direcao_fm@upf.br

Prezado(a) participante:

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Doenças odontológicas em pacientes com cirrose hepática: Um estudo transversal”, de responsabilidade dos Professores Fernando Fornari e Lisia Hoppe. O objetivo é descrever a prevalência das doenças odontológicas nos pacientes com cirrose hepática, atendidos nos ambulatorios e setores de internação do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo-RS.

Você está sendo convidado porque apresenta doença crônica do fígado. A pesquisa será conduzida nas dependências do HSVP, durante um atendimento de rotina com o seu médico, no consultório ou quando internado. Após a leitura e assinatura deste consentimento, você responderá alguns questionários e terá sua boca examinada por um dentista do grupo de pesquisa. Serão feitos alguns testes físicos simples para pesquisa de sarcopenia (aperto de mão e caminhar um trecho curto no próprio HSVP).

Os riscos em participar desta pesquisa serão desconforto ou agitação emocional ao responder os questionários e realizar os testes de avaliação de sarcopenia. Você poderá ter algum desconforto durante o exame da boca. Mas não haverá uso de equipamentos odontológicos que lhe causem dor forte. Caso se sinta prejudicado por qualquer motivo a aceitação deste termo não o impede de buscar indenização. Você poderá ter benefício em participar da pesquisa. Caso seja identificado problema dentário importante, você será encaminhado para atendimento na clínica odontológica da UPF, dentro de suas possibilidades e respeitando a agenda da clínica. E você poderá ajudar outros pacientes com sua colaboração e informações. Sua participação nesta pesquisa não é obrigatória e você pode desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento. Sua identidade escrita no termo será mantida sob sigilo e não haverá custo algum para você. Um relatório final com os resultados da pesquisa será disponibilizado a você. O banco de dados da pesquisa, na forma digital, será mantido em sigilo por 5 anos pelo pesquisador responsável, quando será deletado.

Caso você tenha dúvidas sobre a pesquisa ou caso se considere prejudicado na sua autonomia, você pode entrar em contato com o Prof. Fernando Fornari (54 996921636) ou com o comitê de ética em pesquisa da UPF (endereço: Universidade de Passo Fundo Campus I | BR 285, Km 292 | Bairro São José, CEP 99052-900, Passo Fundo-RS) pelo fone (54) 3316 8157 (de segunda a sexta-feira, das 8 às 12 horas e das 13:30 às 17:30 horas). Agradecemos sua colaboração e solicitamos a sua assinatura de autorização neste termo, que será também assinado pelo pesquisador responsável (duas vias), sendo que uma ficará com você.

Passo Fundo, ____ de ____ de 202

Nome do (a) participante: _____ Assinatura: _____

Nome do (a) pesquisador (a): _____ Assinatura: _____

APÊNDICE 4 – Questionário e Ficha de Exame Clínico

PRONTUÁRIO ODONTOLÓGICO

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Data de nasc.: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Sexo: _____
Peso: _____ Altura: _____
Naturalidade: _____ Profissão: _____
Endereço: _____
Telefone para contato: _____

ANAMNESE:

Queixa principal: _____
P.A: _____
Está ou esteve em tratamento médico nos últimos 6 meses? _____
Qual? _____
Está tomando algum medicamento: _____ Qual: _____
Tem tido desmaios ou tonturas: _____
Usa marcapasso ou válvula cardíaca: _____
Quando se machuca, sangra muito ou demora para cicatrizar: _____
Já teve alguma doença grave? _____

SAÚDE BUCAL

Respira pelo nariz? _____
Range os dentes? _____
Hábito de mascar chicle ou bala? _____
Ingere muito doce? _____

Toma café ou líquidos escuros com muita frequência? _____

Sente sua gengiva inchada ou dolorida? _____ Sangra? _____

Frequência diária: _____ Uso do fio dental: _____

Última visita ao dentista: _____

Xerostomia (5 à 25): _____

Doença periodontal: _____

Cárie: _____

Condições de higiene oral:

Higiene: () normal () regular ()

deficiente Halitose: () ausente ()

moderada () forte Tártaro: () ausente ()

) pouco () muito Gengiva: () normal ()

gengivite () periodontite

Uso de prótese: _____

() Abfração () Erosão () Atrição dentária () Trauma dentário

ANÁLISE DA PROFUNDIDADE DE SONDAGEM PERIODONTAL:

(1) vestibulo-mesial (2) vestibular (3) vestibulo-distal (4)

linguo-distal (5) lingual (6) linguo-distal

AValiação da função mastigatória:

a) Normal ()

b) Regular ()

c) Reduzida ()

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PLACA																																
SANGRAMENTO																																
D																																
V																																
M																																
L																																
FURCA																																
RECESSÃO																																
MOBILIDADE																																

IP : _____
 IS : _____

		<i>Nunca</i>	<i>Difícilmente</i>	<i>Ocasionalmente</i>	<i>Frequentemente</i>	<i>Sempre</i>
1	Sinto a boca seca	1	2	3	4	5
2	Sinto os lábios secos	1	2	3	4	5
3	Sinto a boca seca durante as refeições	1	2	3	4	5
4	Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	1	2	3	4	5
5	Tenho dificuldade em comer alimentos secos	1	2	3	4	5

Este questionário tem a finalidade de informar dados para contribuir na pesquisa, É CONFIDENCIAL e deve ser entregue ao CD. Declaro que as informações acima são verdadeiras e me comprometo a informar qualquer alteração em meu estado de saúde durante o tratamento.

Passo Fundo, / / .

--FICHA AVALIAÇÃO --

(PACIENTES ATENDIDOS AMBULATORIALMENTE PELO SERVIÇO DE HEPATOLOGIA/HSVP)

Anamnese:

Nome: _____

Nº ATEND: _____

DN: _____

Preenchedor: _____

Sexo: _____ Cor: _____

Data acompanhamento amb.: _____

Motivo da internação: _____

Internação Prévia em UTI: _____

Transfusões Prévias: _____

História Etílico/Tabagismo: _____

Comorbidades prévias: _____

Diagnóstico prévio Dç Gastroenterológica:

Internações prévias: _____

Medicações prévias: _____

História de intolerância alimentar: _____

Exame Físico:

PA: _____ FC: _____ Peso: _____ Altura: _____

Icterícia: _____

Hepatomegalia: _____ Esplenomegalia: _____

Ascite: _____ Edema em Mals: _____

Distensão Jugular: _____

Exames Laboratoriais:

Ht/Hb: _____ VCM/HCM: _____

Plaquetas _____

Na: _____ K: _____ Ur: _____ Cr: _____

TGO: _____ TGP: _____ FA: _____ GGT: _____

Albumina: _____ TP/KTTP: _____

Bilirrubinas (Total/ Frações): _____

CHILD:

MELD:

Sorologias:

HAV: _____ HBV: _____ HCV _____ (Genótipo?)

Anticorpos: _____

AFP:

Exames de Imagem:

USG ABD: _____

Mais de 6 meses: s () n ()

TC ABD: _____

Endoscopia: _____

Motivo exame: _____

Conduta frente aos achados: _____

Colonoscopia: _____

Motivo exame: _____

Conduta frente aos achados: _____

Periódico: International Journal of Hepatology

**POOR MASTICATION PREDICTS DYNAPENIA IN PATIENTS
WITH HEPATIC CIRRHOSIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Bruna Brunetto¹; Leonardo Saraiva¹; Sidia M Callegari-Jacques²; Hérica Ferri¹; Helena Lizot³; Ricardo Valões^{3,4}; Sabrina Alves Fernandes⁵; Lisia Hoppe^{3,4}; Fernando Fornari^{1,3,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Curso de Odontologia, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo-RS; ²Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, ³Faculdade de Medicina, UPF, Passo Fundo; ³Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo; ⁵Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Background and aims: Dental diseases are common in patients with hepatic cirrhosis. In these patients, poor mastication might interfere with food intake and contribute to malnutrition patterns, such as dynapenia and sarcopenia. We addressed the relationship between poor mastication and dynapenia in cirrhotic patients. **Methods:** This cross-sectional study involved patients with hepatic cirrhosis treated in a reference Brazilian center. Trained dentists performed oral examinations and tested the patients for nutritional parameters such as handgrip strength (HGS), gait speed test (GST), and calf circumference (CC). Associations between mastication and malnutrition were estimated using multivariate linear regression analysis for continuous measures and adjusted prevalence ratio [PR (95% confidence interval)] for binary measures. **Results:** We included 149 patients with cirrhosis (60 ± 13 years old, 76% men, 64% Child A, 60% due to alcoholism only). Poor mastication affected 107 patients (72%), low muscle strength (abnormal HGS) occurred in 45 (30%), and abnormal GST in 58 patients (41%, among 143 patients). Thirty-five (23%) presented abnormal HGS and GST, characterizing dynapenia. Poor mastication was associated either with HGS (quantitative: poor mastication reduces HGS by 14 kg on average; $P < 0.004$) or with GST [qualitative: PR for abnormal GST = 1.96 (95%CI 1.07 – 3.61; $P = 0.030$)], adjusting for age. There was no association between poor mastication and CC. **Conclusions:** In patients with hepatic cirrhosis, poor mastication predicted dynapenia dictated by handgrip strength or gait speed test. Further studies are needed to assess whether oral rehabilitation can change the course of malnutrition in this population.

Keywords: Cirrhosis; Dynapenia; Mastication; Muscle; Sarcopenia.

INTRODUCTION

Liver cirrhosis is the outcome of a long period of inflammation, resulting in fibrosis, vascular rearrangement, and liver dysfunction, which can lead to transplantation or death in a few years [1, 2]. These hepatic changes usually evolve with clinical complications including ascites, encephalopathy, and variceal bleeding, related to triggering factors such as sarcopenia and infections [2, 3]. In 2019, cirrhosis caused 2.4% of global deaths [4]. Nowadays, its main etiologies are alcohol use disorder [5], hepatitis C [6], hepatitis B [7], and non- alcoholic fatty liver disease [8].

Patients with cirrhosis often present oral conditions, particularly periodontitis [9]. Combined with poor hygiene, caries, and xerostomia, they can lead to edentulism [10]. Substantial dental injuries, especially in patients with alcoholic cirrhosis [11], might compromise the masticatory function and contribute to malnutrition.

Mastication patterns can be diagnosed with a detailed dental examination. Recent studies suggest that reduced mastication due to edentulism, particularly the loss of molar teeth responsible for food trituration, may predict upper digestive conditions, such as dysphagia, gastroesophageal reflux disease, and dyspepsia [12-14]. Bad dental occlusion and ill-fitting dentures can also be objective criteria to predict masticatory dysfunction [13, 14].

Liver cirrhosis can be complicated by the clinical condition of sarcopenia, known as progressive loss of volume and functionality of skeletal muscle mass [15], and by dynapenia, which is related to decreased muscle strength, compromising physical performance [16]. These two clinical conditions configure and enhance malnutrition, which directly impacts the prognosis of cirrhosis. Sarcopenia affects between 40% and 70% of patients with cirrhosis [17-19] and is related to increased pre- and post-liver transplant morbidities [20, 21]. The loss of muscle mass becomes more pronounced with the worsening of liver reserve and is an independent risk factor for cirrhosis-related death [21, 22]. Although an association between poor oral health and malnutrition was recently suggested [23], there is no attention to this association in cirrhotic patients.

We hypothesized that poor mastication is prevalent in patients with liver cirrhosis, and this condition may be associated with dynapenia or sarcopenia due to compromised food intake and, consequently, the emergence of malnutrition.

METHODS

STROBE statement recommendations were followed in the design and reporting of this study.

Design, setting, and participants

A cross-sectional study occurred in Passo Fundo (Brazil) between September 2022 and January 2024. We recruited patients treated in a reference center for liver diseases, either from the outpatient unit or

hospital setting (Hospital São Vicente de Paulo, in Passo Fundo-Brazil). Participants were adult patients with hepatic cirrhosis diagnosed by the research team hepatologists (RV and LH). Exclusion criteria were the inability to collaborate due to encephalopathy and hepatic transplantation. All participants signed an informed consent before entering the study, which followed the rules of the Helsinki Declaration, with approval by the local Research Ethics Committee (number: 5.619.521).

Clinical examination

Trained dentists (BB, LS, and HF) interviewed the patients and performed clinical examinations. Demographic and medical data included age, gender, and cirrhosis details, such as disease confirmation, etiology, Child-Pugh classification, ascites, encephalopathy, and hepatocellular carcinoma. We assessed dynapenia and sarcopenia using handgrip strength (HGS), gait speed test (GST), and calf circumference (CC). Oral examination addresses the number and condition of teeth, dental prosthesis, facial pattern, and dental occlusion [14]. Patients replied to a questionnaire for assessment of xerostomia, as described elsewhere [24].

Assessment of dynapenia and sarcopenia

We assessed malnutrition using conventional criteria (Figure 1) [25]: HGS as a marker of muscle strength, GST for physical performance, and CC representing muscle mass. HGS was measured using a commercially available digital dynamometer (calibrated for 90 kg, Instrutherm®, São Paulo, Brazil). We repeated the test twice using the

dominant arm, considering the best rate. The cut-off for identification of abnormal HGS was <27 kg for men and <16 kg for women [26, 27]. GST consisted of a timed 4-meter usual walking speed. A single cut-off gait speed of ≤ 0.8 m/s (or 5 s) was considered abnormal [28, 29]. We used a standard measuring tape to measure the CC in the middle of the leg. Low muscle quantity occurred when the CC was lower than 35 cm in men and 34 cm in women [30].

Mastication

We categorized mastication as poor vs. regular. These categories were determined by trained dentists (BB, LS, HF) after oral examination, using three objective criteria (Figure 2): i. dental occlusion, classified as ideal, either with natural teeth or adequate prosthetic rehabilitation, mildly compromised by a slight change in occlusion balance, and severely compromised occlusion by unfavorable facial pattern, ill-fitting dentures, and tooth loss without rehabilitation; ii. Dental prostheses classified as perfect and ill-fitting; and iii. tooth loss, including number and dental type. We asked for a self-report of poor mastication for any reason but did not consider the answer as a criterion due to potential influences of hepatic encephalopathy. The participants had poor mastication in the presence of at least one of the following criteria: severely compromised occlusion, ill-fitting dentures, and loss of at least three molar teeth without rehabilitation.

Variables

Poor mastication (qualitative, yes/no) was the predictor, whereas dynapenia/sarcopenia was the outcome. We identified dynapenia using

HGS (quantitative and qualitative: poor/not poor) and GST (quantitative and qualitative: poor/not poor). Sarcopenia included HGS, GST, and CC (quantitative and qualitative: poor/not poor). Potential confounders for the association between mastication and malnutrition were age, gender, Child-Pugh classification (A, B, or C), xerostomia (qualitative, yes/no), oral hygiene (qualitative, good/poor), and periodontal disease (qualitative, yes/no).

Sample size and statistical analysis

We estimated the sample size based on HGS measures. A hundred patients (75 individuals with poor mastication and 25 with regular mastication) were adequate to identify a minimum difference of 8 kg in HGS between the two groups, with 0.9 power and 0.05 as the threshold for statistical significance. In this calculation, we considered standard deviation = 10 kg (based on Wang et al. 2018) [31] and used the software PSS-Health (https://hcpa-unidade-bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health/).

We described continuous data using mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables with absolute frequencies and percentages. Student's t or Mann-Whitney tests compared groups of continuous variables according to their distribution, and Pearson's chi-square test analyzed categorical variables.

To analyze the association between poor mastication and quantitative measures of malnutrition, we used generalized regression linear models (GZLM) with robust estimation, gamma distribution, log link for HGS and GST, and normal distribution with identity link for CC. When adjusting for confounding, we evaluated potential

covariables based on theoretical considerations, as well as on the observed statistical association of each covariable with both poor mastication and the outcomes, and the collinearity among covariables.

The resulting confounder was age (years) when adjusting for CC and GST measures. When modeling for HGS, we categorized age as < 65 vs. 65 or more years because of the lack of linearity-of-effect assumption. Males and females were analyzed when evaluating the outcomes of HGS scores.

To estimate the association between poor mastication and the three binary definitions of malnutrition, we used Poisson regression models with robust estimation to obtain crude and adjusted prevalence ratios (PR) and respective 95% confidence intervals. As the assumption of linearity of effect occurred in all models, we used age (years) as covariable. We used SPSS v.18 for the analysis and considered 0.05 as the limit for statistical significance in all tests.

RESULTS

Participants

A total of 156 patients agreed to participate. Seven were excluded due to liver transplantation (n = 4), missing medical data (n = 1), non-confirmed cirrhosis (n = 1), and a 13 years-old teenager (n = 1). Among 149 analyzed patients (60 ± 13 years old, 76% men, 64% Child-Pugh A, 60% due to alcoholism only), 107 had poor mastication (72%), and 42 (28%) had regular mastication. Twenty-five patients (17%) were examined during hospitalization, while 124 patients (83%) were examined on an outpatient basis.

Patients with poor mastication were approximately ten years older than patients with regular chewing (Table 1), and men corresponded to three-quarters of the patients in both groups. Patients with poor mastication had higher proportion of cirrhosis exclusively due to alcohol abuse than patients with regular mastication. The rates of Child-Pugh A (vs. B and C), ascites, hepatic encephalopathy, and HCC did not differ according to mastication status.

Oral conditions and mastication status

Xerostomia occurred in a third of patients with poor mastication and in a fourth of patients with regular mastication, with no statistical difference between groups (Table 2). In both groups, periodontal disease was equally present, affecting a fourth of the participants. Bad oral hygiene was significantly more prevalent in patients with poor mastication than in those with regular mastication.

Among the 107 participants with poor mastication, the numbers observed for the criteria for its characterization were: i. bad dental occlusion (n = 81 patients), ii. loss of molar teeth without rehabilitation (n = 41), and iii. molar edentulism with the use of ill-fitting dentures (n = 66).

Dynapenia markers

Probable dynapenia indicated by low muscle strength (abnormal HGS) affected 45 out of 149 patients (30%). Abnormal HGS was more frequent in patients with poor mastication (36%) than in those with regular mastication (14%, $P = 0.009$, Table 3). Only for HGS the scores differed significantly between sexes. On the average, HGS was lower in

patients with poor mastication, both for males (mean difference 13 Kg, $P < 0.001$) and females (12 Kg, $P = 0.013$). The parameter for muscle mass (CC) did not differ between patients with poor mastication and those with regular mastication, either for qualitative or quantitative CC ($P > 0.400$). After this finding, we focused on the relationship between poor mastication and dynapenia markers. GST lasted longer in patients with poor mastication (mean difference 1.2 s, $P < 0.001$) and more of these patients showed abnormal GST than patients with regular mastication ($P = 0.002$). Confirmed dynapenia (abnormal HGS and abnormal GST) occurred in 35 patients (23%). We observed a higher prevalence of dynapenia in patients with poor mastication than in those with regular mastication, with borderline statistical significance (28% vs. 12%; $P = 0.051$).

Crude and adjusted association between poor mastication and dynapenia markers

The association between poor mastication and dynapenia was analyzed using qualitative and quantitative parameters, including HGS, and GST. In the univariate analyses of the qualitative parameters (Table 4), poor mastication was associated either with reduced HGS [PR 2.55 (1.17-5.58), $P = 0.019$] or abnormal GST [PR 2.26 (1.23-4.18), $P = 0.009$]. Adjusting for age, poor mastication remained associated with HGS [PR = 2.02 (95%CI 0.92 – 4.44); $P = 0.081$] and GST [PR = 1.96 (95%CI 1.07 – 3.61); $P = 0.030$], although with borderline statistical significance for HGS. The age-adjusted prevalence of reduced HGS or abnormal GST doubles if the cirrhotic patient has poor mastication.

For quantitative dynapenia measures, poor mastication reduced HGS by 14 kg on average. Separating by sex, the age-adjusted mean reduction in women was 14.2 Kg ($P = 0.003$) and in men was 13.5 Kg ($P < 0.001$). Poor mastication increased the age-adjusted time of GST by 0.8 s on average, with borderline statistical significance ($P = 0.060$).

DISCUSSION

Hepatic cirrhosis is a relevant, costly, multi-system disease in which the damaged liver interacts with the entire body, resulting sooner or later in complications and death. Here we addressed a new “liver-body axis”, focused on the relationship between mastication and nutrition in patients with cirrhosis. Poor mastication was recently recognized as a risk factor for upper gastrointestinal conditions [12-14] and is an established obstacle for nutrients digestion and absorption [32]. Given the high risk for dental injuries in patients with chronic liver disease, particularly in alcohol abusers [11], we hypothesized that cirrhotic patients are of particular concern for mastication dysfunction and malnutrition.

In this cross-sectional study involving 149 patients with hepatic cirrhosis, we found that poor mastication was associated with markers of dynapenia, specifically HGS and GST. HGS measured with a hand dynamometer is considered the current gold standard for diagnosing low muscle strength [25, 26], which characterizes probable dynapenia. In the present study, HGS decreased by 14 Kg on average in the presence of poor mastication. GST was the second dynapenia marker that was predicted by poor mastication. This marker of physical performance,

when abnormal, is negatively associated with survival in the elderly [29].

Although not studied, the likely mechanism for this association is the nutritional impairment secondary to masticatory dysfunction, potentially compromising food intake in quantity and quality. In fact, a link between tooth loss and malnutrition has been recently recognized in adults older than 50 years [33]. Since protein intake is normally achieved by consuming solid foods such as meat, an adequate masticatory function is necessary when faced with diets containing such consistencies [32, 34]. Whether masticatory disfunction provokes different effects between protein malnutrition and calorie intake deserves additional studies. Expert opinion have advocated that the assessment of muscle strength and physical performance can be useful tools for identification of malnutrition in the clinical practice [35]. In contrast, muscle mass assessed with CC was not associated with poor mastication. Controversies have been raised about the accuracy of CC as a muscle mass marker [36, 37]. Fluid retention in the legs of cirrhotic patients with ascites might bias the CC measurement. Studies are needed to address the relationship between poor mastication and sarcopenia assessed with tomographic muscle quantification. Nevertheless, confirmed dynapenia affected 23% of our sample with predominance of compensated cirrhosis. Evidence supports a connection between dynapenia and fatty liver disease, in which muscle quality was positively associated with β -cell function [38, 39]. A metaanalysis described that the overall prevalence of sarcopenia in patients with cirrhosis is 37.5%, particularly in males, alcohol-related liver disease, and decompensated cirrhosis [40].

We studied patients with hepatic cirrhosis, mostly men in their six decades, with alcoholism as the main etiology [41]. Two-thirds had compensated cirrhosis (Child-Pugh class A) and the majority (83%) was evaluated at ambulatory setting, while less than 10% presented cirrhosis in a terminal stage (Child-Pugh C). Poor mastication occurred in 72% of these patients and was related with older age (~10 years), and higher prevalence of alcoholism. Yet periodontal disease affected only a quarter of participants, likely due to the high prevalence of edentulism in this population. The distribution of Child-Pugh classification, ascites, hepatic encephalopathy, and hepatocellular carcinoma did not differ regardless of the mastication status, although moderate to massive ascites was numerically higher in patients with poor mastication. These characteristics agree with epidemiological studies involving patients with chronic liver disease [4].

To our knowledge, this is the first study addressing the relationship between mastication and malnutrition in patients with cirrhosis, involving a research team with hepatologists and dentists trained to diagnose chewing patterns and malnutrition markers. Poor mastication was estimated using criteria developed and published elsewhere [12- 14]. The criteria was adapted to cirrhosis and the self-report of reduced mastication was not considered to avoid the potential influence of hepatic encephalopathy, found in nearly 20% of patients. Hence, we used only objective data to classify mastication. The criterion molar edentulism was set in three or more teeth losses, irrespective of molar location, to facilitate the diagnosis in the medical practice. We believe the findings of this study are generalizable to liver cirrhosis patients around the world.

This study has limitations and strengths. Although the sample estimation indicated a lower number of patients (100 patients) than what was effectively studied, our sample of 149 patients generated some associations with borderline significance that could be solved with a more patients. We did not evaluate hypogeusia, potentially involved in reduced food intake in cirrhotic patients [42]. The tools for malnutrition assessment did not include muscle quantification with computed tomography, considered the gold standard for muscle mass evaluation [15]. Instead, we included accessible, low cost, scientifically approved markers as HGS and GST [25]. Due to multicollinearity, the estimates were adjusted only for age, but we had the caution to address other potential confounders of oral conditions, such as xerostomia and periodontal disease, as well as critical medical information before the decision concerning adjustment.

In conclusion, we performed a cross-sectional study in patients with hepatic cirrhosis to address the relationship between mastication and malnutrition. In this study group, poor mastication was highly prevalent and was a predictor for dynapenia dictated by handgrip strength and gait speed test. Whether oral rehabilitation can change the course of dynapenia in cirrhotic patients, needs further elucidation in well-conducted interventional studies.

REFERENCES

- [1] Gines P, Krag A, Abrales JG, Sola E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-1376.

- [2] Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S14-S26.
- [3] Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:388-398.
- [4] Lucey MR, Im GY, Mellinger JL, Szabo G, Crabb DW. Introducing the 2019 American Association for the Study of Liver Diseases Guidance on Alcohol-Associated Liver Disease. *Liver Transpl* 2020;26:14-16.
- [5] Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. *Lancet* 2023;402:1085-1096.
- [6] Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:524-537.
- [7] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397:2212-2224.
- [8] Albuquerque-Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontol* 2000 2022;89:125-141.
- [9] Aberg F, Helenius-Hietala J. Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations-A Narrative Review. *Dent J (Basel)* 2022;10.
- [10] Priyanka K, Sudhir KM, Reddy VCS, Kumar RK, Srinivasulu G. Impact of Alcohol Dependency on Oral Health - A Cross-sectional Comparative Study. *J Clin Diagn Res* 2017;11:ZC43-ZC46.

- [1] Gines P, Krag A, Abraldes JG, Sola E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-1376.
- [2] Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S14-S26.
- [3] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
- [4] Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:388-398.
- [5] Lucey MR, Im GY, Mellinger JL, Szabo G, Crabb DW. Introducing the 2019 American Association for the Study of Liver Diseases Guidance on Alcohol-Associated Liver Disease. *Liver Transpl* 2020;26:14-16.
- [6] Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. *Lancet* 2023;402:1085-1096.
- [7] Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:524-537.
- [8] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397:2212-2224.
- [9] Albuquerque-Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontol* 2000 2022;89:125-141.
- [10] Aberg F, Helenius-Hietala J. Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations-A Narrative Review. *Dent J (Basel)* 2022;10.

- [11] Priyanka K, Sudhir KM, Reddy VCS, Kumar RK, Srinivasulu G. Impact of Alcohol Dependency on Oral Health - A Cross-sectional Comparative Study. *J Clin Diagn Res* 2017;11:ZC43-ZC46.
- [12] Kuze LS, Fornari F, Collares K, Della Bona A. Association between masticatory dysfunction and gastroesophageal reflux disease: A population-based study in the elderly. *J Oral Rehabil* 2023;50:150-156.
- [13] Neuwald Pauletti R, Callegari-Jacques SM, Fornari L, de Moraes JI, Fornari F. Reduced masticatory function predicts gastroesophageal reflux disease and esophageal dysphagia in patients referred for upper endoscopy: A cross-sectional study. *Dig Liver Dis* 2022;54:331-335.
- [14] Pauletti RN, Callegari-Jacques SM, Fornari L, Moraes I, Jr., Fornari F. Reduced mastication is a risk factor for Rome IV postprandial distress syndrome in patients investigated with upper endoscopy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:102032.
- [15] Beudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016;16:170.
- [16] Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition* 2012;28:495-503.
- [17] Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186990.
- [18] Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611-1644.

- [19] Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S147-S162.
- [20] Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113-117.
- [21] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-1761.
- [22] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151- 1157.
- [23] Azzolino D, Passarelli PC, De Angelis P, Piccirillo GB, D'Addona A, Cesari M. Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients* 2019;11.
- [24] da Mata AD, da Silva Marques DN, Freitas FM, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RT, Barcelos FA, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis* 2012;18:293-298.
- [25] Leunis S, Vandecruys M, Van Craenenbroeck AH, Cornelissen V, Bogaerts S, De Smet S, et al. Sarcopenia in end-stage liver disease and after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2023;86:323- 334.
- [26] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:601.

- [27] Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014;9:e113637.
- [28] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-423.
- [29] Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305:50-58.
- [30] Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1679-1687.
- [31] Wang YC, Bohannon RW, Li X, Sindhu B, Kapellusch J. Hand-Grip Strength: Normative Reference Values and Equations for Individuals 18 to 85 Years of Age Residing in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther* 2018;48:685-693.
- [32] Kumar A, Almotairy N, Merzo JJ, Wendin K, Rothenberg E, Grigoriadis A, et al. Chewing and its influence on swallowing, gastrointestinal and nutrition-related factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63:11987-12017.
- [33] Xia X, Xu Z, Hu F, Hou L, Zhang G, Liu X. Nutrition mediates the relationship between number of teeth and sarcopenia: a pathway analysis. *BMC Geriatr* 2022;22:649.
- [34] Ribes S, Arnal M, Talens P. Influence of food oral processing, bolus characteristics, and digestive conditions on the protein digestibility of turkey cold meat and fresh cheese. *Food Res Int* 2023;173:113297.

- [35] Liu Y, Ji F, Nguyen MH. Sarcopenia in cirrhosis: epidemiology, diagnosis, management and prognosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2023;39:131-139.
- [36] Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-3562.
- [37] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521.
- [38] Frigerio F, De Marinis M, Camardella F, Cantisani V, Pinto A, Bernardi M, et al. Dynapenia, Muscle Quality, and Hepatic Steatosis in Patients with Obesity and Sarcopenic Obesity. *Biomedicines* 2023;11.
- [39] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-1835.
- [40] Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022;76:588-599.
- [41] Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA* 2018;320:815-824.
- [42] Fernandes SA, Bona S, Cerski CT, Marroni NP, Marroni CA. ALTERATION OF TASTE BUDS IN EXPERIMENTAL CIRRHOSIS. Is there correlation with human hypogeusia? *Arq Gastroenterol* 2016;53:278-284.