



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

GERALDO JOSÉ DE AMORIM

**SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
CIDADE DO RECIFE: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Recife

2021

GERALDO JOSÉ DE AMORIM

**SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
CIDADE DO RECIFE: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Amorim, Geraldo José de

Sarcopenia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador em um hospital universitário da cidade do Recife: prevalência e fatores associados / Geraldo José de Amorim - 2021.

135 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Fabrício Oliveira Souto

Coorientador: Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença renal crônica 2. Sarcopenia 3. Inflamação crônica
I. Souto, Fabrício Oliveira (Orientador) II. Carvalho, Paulo Roberto Cavalcanti (Coorientador) III. Título

616.61 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-119

GERALDO JOSÉ DE AMORIM

**SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
CIDADE DO RECIFE: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Aprovada em: 08/04/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - UFPE

Profa. Dra. Lucila Maria Valente
Departamento e Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas - UFPE

Dra. Gisele Vajgel Fernandes
Departamento e Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas - UFPE

Dedico

A minha mãe Maria Eunice Amorim, professora e alfabetizadora de muitos. Ao meu pai, senhor Manoel Amorim, que me ensinou a amar a companhia dos livros. Às minhas tias Maria, Adjanete e Nilza Amorim, que com os “ditados” nas tardes de férias na casa dos meus avôs Leocádia e José Amorim, enriquecerem meu vocabulário e minha fé. E por fim, à minha professora da 4ª série “Tia” Socorro, cuja amorosidade me preencheu de conhecimento e afeto eternos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a Jesus e Mãe Maria pelo dom da vida, da sabedoria e da alegria.

À São Miguel Arcanjo e toda espiritualidade amiga pela proteção e amparo.

Ao meu pai, Manoel Amorim, meu maior entusiasta e fã. Ele me ensinou amar os livros, a ter Fé e aguardar o tempo de amadurecimento das coisas. Hoje, do espaço-tempo da eternidade, ele continua zelando e cuidando de toda a família.

À minha mãe Eunice, dona Nice, cujo “cheirin” de mãe me abastece de amor pleno.

Às minhas manas, Jane, Fátima, Mary e Tânia Amorim, meu esteio e referência.

A Tia Edinha, a minha segunda-mãe protetora e presente em todas as horas e momentos.

Aos primos, pelas brincadeiras de infância, pelo respeito e pelo carinho recíprocos.

A André, por trazer a leveza e cor para nosso lar. A Benício e George, nossos gatinhos, cujo amor incondicional despertam minha criança interior na hora dos cuidados e brincadeiras. As minhas plantinhas por serem minha conexão com a terra e à natureza.

Por fim, à toda a minha ancestralidade, os que vieram antes de mim, cujas lutas, vitórias, derrotas e dores me permitiram chegar até aqui. Honro a todos com minha vida e meu propósito.

Aos amigos da infância, Dimas e Marquinhos, Arabela, Danusa, e tantos outros, tão presentes e tão marcantes em minha vida, e cujas lembranças me fazem recordar como é linda a minha história e minhas origens.

Aos amigos de caminhada, Myrna, Epson, Ana Barbalho, Camila, Adalgisa, que me suportam, acolhem e me fazem rir nas horas felizes e nas horas tensas.

Às amigas Edna Costa, Roberta Millet, Renilda Monteiro, Ângela Brainer, Cacá Travassos, Cristiene Tenório e Cristina Antunes, professoras e mestras da vida que tanto contribuíram para meu crescimento pessoal e espiritual.

Aos amigos da FCM-UPE, Francisco, Giovanna, Fabiana, Dyhanne, Fernanda, Carolina, Gleidson. Tantos sonhos construídos em 6 anos de Faculdade e passou tão rápido...que bom que tenho vocês junto comigo até hoje.

Aos amigos da residência de Clínica Médica do Hospital Barão de Lucena, Gabriela, João, Erick, Marina e Valéria, pois ali aprendemos juntos a sermos “médicos de verdade”.

Aos colegas da Residência de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE, em especial a minha chefe Dra Lucila, exemplo de justiça e coração honrado. A Alina, Ana Paula Gueiros e Gisele cujo exemplo me inspiram a ser melhor médico, melhor pesquisador e melhor preceptor dos nossos residentes e pacientes.

Aos amigos da Pós-Graduação em Medicina de Longevidade e Hormonologia Humana, em especial Dra. Rosana Chagas, minha irmã de alma e propósito. Ao professor Ítalo Hachid cujo conhecimento transmitido na pós-graduação, me mostrou um jeito inovador de praticar clínica médica e isso literalmente mudou minha vida, minha carreira e me fez chegar até aqui.

Ao Professor Fabrício e ao Professor Paulo, por terem abraçado esse projeto junto comigo, por abrirem os caminhos para o mundo da pesquisa científica e me ajudarem nas horas mais capciosas dessa empreitada inédita em minha vida.

Aos professores e colegas do Mestrado do LIKA-UFPE pelos momentos de aprendizado e ensino, em especial ao professor José Luiz que me fez enxergar o mundo acadêmico com olhos mais universalistas.

Por fim, a todos os pacientes atendidos em nosso serviço de nefrologia do HC-UFPE, em especial aos renais crônicos do ambulatório e da hemodiálise. Gente humilde e “caba da peste” que me ensina todos os dias a “SER HUMAMO”. Suas dores e dificuldades são o estímulo para que eu ponha em prática os conceitos de saúde que acredito e propago, e que envolvem o autocuidado e a autorresponsabilidade.

Tudo *tem o seu* tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu: *há* tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de plantar e tempo de arrancar o que se plantou; tempo de matar e tempo de curar; tempo de derribar e tempo de edificar; tempo de chorar e tempo de rir; tempo de prantear e tempo de saltar; tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar e tempo de afastar-se de abraçar; ⁶tempo de buscar e tempo de perder; tempo de guardar e tempo de deitar fora; tempo de rasgar e tempo de coser; tempo de estar calado e tempo de falar; tempo de amar e tempo de aborrecer; tempo de guerra e tempo de paz. **Eclesiastes 3:1-8**

RESUMO

A Sarcopenia é uma complicação nutricional da Doença Renal Crônica (DRC) e está relacionada com aumento de morbidade, hospitalizações, fragilidade e aumento de mortalidade nesses indivíduos. A fisiopatologia da sarcopenia urêmica e sua ocorrência na população DRC em tratamento conservador é pouco conhecida. O objetivo desse estudo foi avaliar prevalência e fatores associados a sarcopenia em pacientes com DRC em tratamento conservador. O estudo transversal foi realizado no ambulatório de DRC conservador do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de abril a outubro de 2019, após aprovação no comitê de ética. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, com mais de três meses de acompanhamento ambulatorial regular e estágios da DRC G3-G5, e excluídos os portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática crônica, insuficiência cardíaca descompensada, cadeirantes e/ou pacientes com dificuldade de locomoção ou amaurose bilateral, história de internamento nos últimos 6 meses. Todos os pacientes foram avaliados durante sua consulta médica ambulatorial. Para o diagnóstico de sarcopenia foram utilizados os critérios do European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2019. A força muscular foi avaliada pelo Teste de Força de Prensão de Mão, a massa muscular por Bioimpedância Elétrica e a performance muscular pelo Teste de Caminhada rápida de 6 metros. Foram avaliados 139 pacientes, sendo 53,2% do sexo feminino, com idade média de $57 \pm 13,48$ anos. A HAS foi a etiologia mais frequente com 42,4%, seguida de DM com 38,1%. A maioria dos pacientes eram do estágio G4 com 54,6%, seguido do G5 com 28%, G3b 15,1% e G3a com 2,87%. A prevalência de sarcopenia foi 20,9%, e sarcopenia grave 2,9%. Indivíduos classificados como sarcopênicos tiveram maior média de idade ($64,83 \pm 13,48$ anos vs $54,94 \pm 12,76$ anos; $p < 0,001$), menores medianas de ângulo de fase ($4.5(1.10)$ vs $5.6(1.20)$; $p < 0,001$), menores medianas no teste de caminhada rápida ($1.00(0.5)$ vs $1.40(0.42)$; $p < 0,001$), e nos exames laboratoriais menores medianas de Creatinina sérica ($2,4(1,5)$ vs $3,0(1,8)$; $p:0,032$), relação Albumina/Creatinina na urina ($72,6(1008,3)$ vs $342,3(1172,1)$; $p:0,039$) e Hemoglobina ($11,45(1,9)$ vs $12,6(2,4)$; $p:0,003$), e maiores medianas de PCRus ($0,24(0,8)$ vs $0,03(0,28)$; $p:0,045$). Na análise bivariada não houve correlação estatística entre sarcopenia com sexo, etiologia e estágio da DRC, comorbidades, nível de atividade física, consumo diário de proteína, uso dos fármacos avaliados e citocinas inflamatórias. No modelo multivariado, após exclusão dos fatores confundidores, ângulo de fase (RP:0,36; IC 0,259-0,511; $p < 0,001$), IL-6 (RP:1.006; 1,001-1,011; $p:0,02$) e creatinina sérica (RP:0,788; IC 0,641-0,969; $p:0,024$) se correlacionaram com

a presença de sarcopenia. A prevalência da sarcopenia nos pacientes com DRC foi elevada e sua presença se correlacionou com menores valores de ângulo de fase e creatinina sérica e maiores níveis de IL-6.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Sarcopenia. Inflamação crônica. Bioimpedância elétrica. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ABSTRACT

Sarcopenia is a nutritional complication of Chronic Kidney Disease (CKD) and is related to increased morbidity, hospitalizations, frailty and increased mortality in these individuals. Uremic sarcopenia pathophysiology and its occurrence in CKD non-dialysis patients is poorly known. The aim of this study was to assess the prevalence and factors associated with sarcopenia in non-dialysis patients with chronic kidney disease. Cross-sectional study carried out at the non-dialysis CKD outpatient clinic of Hospital das Clínicas da UFPE, from April to October 2019, after approval by the ethics committee. Patients over 18 years old, with more than three months of regular outpatient follow-up and stages of CKD G3-G5 were included. Patients with acquired immunodeficiency syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic liver disease, decompensated heart failure, wheelchair users and/or patients with limited mobility or bilateral amaurosis, history of hospitalization in the last six months were excluded. All patients were evaluated during their outpatient medical consultation. For the sarcopenia diagnosis, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2019 criteria were used. Muscle strength was assessed by the Hand Grip Strength Test, Muscle Mass by Bioelectrical Impedance and muscle performance by Gait Speed Test. 139 patients were evaluated, of which 53.2% were female, with a mean age of 57 ± 13.48 years. Arterial Hypertension (AH) was the most frequent etiology with 42.4%, followed by diabetes mellitus (DM) with 38.1%. Most patients were in the G4 stage with 54.6%, followed by G5 with 28%, G3b 15.1% and G3a with 2.87%. The prevalence of sarcopenia was 20.9%, and severe sarcopenia 2.9%. Individuals classified as sarcopenic had a higher mean age (64.83 ± 13.48 years vs 54.94 ± 12.76 years; $p < 0.001$), lower phase angle medians (4.5 (1.10) vs 5.6 (1.20)); $p < 0.001$), lowest median gait speed test (1.00 (0.5) vs 1.40 (0.42); $p < 0.001$), and in the lowest median laboratory tests of serum creatinine (2.4 (1.5) vs 3.00 (1.84); $p = 0.032$), Albumin / Creatinine Ratio (72.6 (1008.30) vs 342.30 (1172.13); $p = 0.039$) and Hemoglobin (11.45 (1.88)) vs 12.6 (2.40); $p = 0.003$), and higher medians of CRP (0.24 (0.8) vs 0.03 (0.28); $p = 0.045$). In the bivariate analysis, there was no statistical correlation between sarcopenia with gender, etiology, stage of CKD, comorbidities, level of physical activity, daily protein intake, use of the evaluated drugs and inflammatory cytokines. In the multivariate model, after excluding confounding factors, only phase angle (RP: 0.36; CI 0.259-0.511; $p < 0.001$), IL-6 (RP: 1,006; 1.001-1.011; $p = 0.02$) and serum creatinine (PR: 0.788; CI 0.641-0.969; $p = 0.024$) correlated with the presence of sarcopenia. The prevalence of sarcopenia in CKD-evaluated patients was

high and correlated with lower phase angle values, higher IL-6 levels and lower serum creatinine levels.

Key Words: Chronic kidney disease. Sarcopenia. Chronic inflammation. Bioelectrical Impedance, Renin-angiotensin-aldosterone system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Evolução da Doença Renal Crônica	28
Figura 2 -	Inflamação e suas implicações na Doença Renal Crônica (DRC).....	30
Figura 3 -	Critérios para o diagnóstico dos distúrbios nutricionais na DRC.....	36
Figura 4 -	Compartimentos corporais	39
Figura 5 -	Principais vias de sinalização para síntese e degradação da proteína no miócito.....	41
Figura 6 -	A) <i>Handgrip Strenght Test</i> (Jamar dinamômetro); B) <i>Chair Stand Test</i>	46
Figura 7 -	Fluxograma diagnóstico de sarcopenia.....	52
Figura 8 -	Fatores etiológicos da sarcopenia urêmica.....	56
Figura 9 -	Mecanismos e vias de sinalização ativadas pela Angiotensina 2 na atrofia muscular em pacientes com Doença Renal Crônica.....	59
Figura 10 -	Distribuição dos pacientes segundo o estágio da DRC.....	69
Figura 11 -	Distribuição da população segundo a presença de sarcopenia e sarcopenia grave.....	82
Figura 12 -	Curva ROC para estimativa da Sarcopenia.....	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Critérios diagnósticos da DRC	25
Quadro 2 -	Classificação fisiopatológica da Sarcopenia	45
Quadro 3 -	Critérios de inclusão e exclusão do grupo de estudo.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Probabilidade para Doença Renal Crônica baseada na Etiologia, Taxa de Filtração glomerular e Albuminúria	26
Tabela 2 -	Avaliação e Tratamento das Complicações da DRC	34
Tabela 3 -	Estratégias de tratamento para a Inflamação crônica em pacientes com DRC.....	35
Tabela 4 -	Causas da DPC em pacientes com DRC	38
Tabela 5 -	Diagnóstico de Sarcopenia	43
Tabela 6 -	Diretrizes diagnósticas para Sarcopenia.....	44
Tabela 7 -	Principais métodos utilizados para o diagnóstico da Sarcopenia	47
Tabela 8 -	Diferenças fisiopatológicas da Sarcopenia relacionada a DRC e ao Envelhecimento	55
Tabela 9 -	Possíveis efeitos do treinamento físico de resistência em relação a musculatura de pacientes com doença renal crônica	61
Tabela 10 -	Distribuição das variáveis clínicas e demográficas na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	71
Tabela 11 -	Análise descritiva dos dados antropométricos e de bioimpedância na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	73
Tabela 12 -	Análise descritiva das citocinas pró e anti-inflamatórias na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	75
Tabela 13 -	Análise descritiva dos exames laboratoriais segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	77
Tabela 14 -	Análise descritiva dos testes de força e performance muscular e do nível de atividade física segundo o estágio da DRC definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	79
Tabela 15 -	Análise descritiva do uso de fármacos (BRA, IECA e Furosemida), Consumo diário de proteína e índice de Charlson, segundo estágio da DRC definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m ² (ClCre).....	81

Tabela 16 -	Distribuição da sarcopenia segundo o perfil clínico-demográfico e etiologia da DRC.....	83
Tabela 17 -	Análise dos dados antropométricos e de Bioimpedância com a sarcopenia.....	84
Tabela 18 -	Distribuição da sarcopenia segundo o estágio da DRC.....	84
Tabela 19 -	Distribuição da sarcopenia segundo o nível de atividade física pelo IPAQ e da performance física muscular pelo Teste de Caminhada Rápida.....	85
Tabela 20 -	Distribuição da sarcopenia segundo o uso de fármacos (BRA, IECA, Furosemida), consumo diário de proteínas e comorbidades pelo Índice de Charlson.....	86
Tabela 21 -	Análise das Citocinas pró e anti-inflamatórias com a ocorrência de sarcopenia.....	87
Tabela 22 -	Análise dos exames laboratoriais com a ocorrência a sarcopenia.....	88
Tabela 23 -	Modelo Multivariado para ocorrência da Sarcopenia.....	89

LISTA DE SIGLAS

AF	ÂNGULO DE FASE
APOL1	APOLIPOPROTEÍNA L1
AWGS	ASIAN WORKING GROUP FOR SARCOPENIA
ATII	ANGIOTENSINA II
BIA	BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA
BRA	BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II
CKD-EPI	CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION
CST	CHAIR STAND TEST
DEXA	DENSITOMETRIA DE ABSORÇÃO DE RAIO-X DE DUPLA ENERGIA
DM	DIABETES MELLITUS
DP	DIÁLISE PERITONEAL
DPC	DESNUTRIÇÃO PROTEICO-CALÓRICA
DRC	DOENÇA RENAL CRÔNICA
DRCT	DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL
DRCTC	DRC EM TRATAMENTO CONSERVADOR
EGFR	RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPITELIAL
EWGSOP	EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE
FC	FATORES DE CRESCIMENTO
GST	GAIT SPEED TEST
GBD	GLOBAL BURDEN OF DISEASE
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HD	HEMODIÁLISE
HGST	HAND GRIP STRENGTH TEST
IECA	INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA
IGF-1	FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1
IGF1-	FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA-AKT-ALVO
AKT/M-TOR	DE SINALIZAÇÃO DA RAPAMICINA NOS MAMÍFEROS
IL-2, IL-4,	INTERLEUCINAS 2, 4,6,10
IL-6, IL-10	
IC	ÍNDICE DE CHARSLON
IMMA	ÍNDICE DE MASSA MUSCULAR APENDICULAR

IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
IRA	INJÚRIA RENAL AGUDA
KDIGO	KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES
MME	MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA
NF-KB	FATOR NUCLEAR KAPPA DE CÉLULAS B
NO	ÓXIDO NÍTRICO
PCR	PROTEÍNA C REATIVA
PF	PERFORMANCE FÍSICA
SPPB	SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY
SRRA	SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA
SUS	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
TCR	TESTE DE CAMINHADA RÁPIDA
TFG	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
TFGe	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA
TGF- β	FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR BETA
TGF- α	FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR ALFA TESTE DE
TLC	LEVANTAR DA CADEIRA
TNF- α	FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA
TPM	TURNOVER PROTEICO MUSCULAR
TR	TRANSPLANTE RENAL
TRS	TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA
TUG	TIMED-GET-UP-AND-GO TEST
UPS	SISTEMA UBIQUITINA-PROTEOSSOMA
USRDS	UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	OBJETIVOS.....	22
1.1.1	GERAL.....	22
1.1.2	ESPECÍFICOS.....	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	23
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	23
2.1.1	EPIDEMIOLOGIA.....	23
2.1.2	DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	24
2.1.3	FISIOPATOLOGIA.....	27
2.1.4	TRATAMENTOS E COMPLICAÇÕES DA DRC.....	31
2.2	SARCOPENIA.....	39
2.2.1	COMPARTIMENTOS CORPORAIS.....	39
2.2.2	DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	42
2.2.3	AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS MUSCULARES (FORÇA, MASSA MUSCULAR E PERFORMANCE)	45
2.3	SARCOPENIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	53
2.3.1	DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	53
2.3.2	FISIOPATOLOGIA	54
2.3.3	TRATAMENTO.....	59
3	METODOLOGIA.....	63
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	63
3.2	PARÂMETROS ANALISADOS.....	64
3.2.1	DADOS DEMOGRÁFICOS E ETIOLOGIA DA DRC.....	64
3.2.2	EXAMES LABORATORIAIS E RECORDATÓRIO DE MEDICAÇÕES.....	64
3.2.3	DADOS ANTROPOMÉTRICOS E BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA OCTAPOLAR.....	64
3.2.4	TESTES DE FORÇA E PERFORMANCE FÍSICA MUSCULAR.....	65
3.2.5	AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA.....	66
3.2.6	CONSUMO DIÁRIO DE PROTEÍNA.....	66
3.2.7	ANÁLISE DE CITOCINAS PLASMÁTICAS.....	66

3.2.8	AVALIAÇÃO DAS COMORBIDADES.....	67
3.2.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
3.2.9.1	CÁLCULO AMOSTRAL.....	67
3.2.9.2	ANÁLISE DOS DADOS.....	68
3.2.10	ASPECTOS ÉTICOS.....	69
4	RESULTADOS.....	69
5	DISCUSSÃO.....	89
6	CONCLUSÃO.....	106
	REFERÊNCIAS.....	107
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE	
	ESCLARECIDO.....	123
	APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	126
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	128
	ANEXO B - QUESTIONÁRIO IPAQ DE ATIVIDADE FÍSICA.....	132
	ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE INGESTA ALIMENTAR.....	134

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição de elevada prevalência, sendo globalmente estimada em 14,3%, na população geral, e em 36,1% em populações de risco como as residentes no oriente médio, sudeste asiático e leste europeu (ENE-IORDACHE *et al.*, 2016; HILL *et al.*, 2016). No Brasil, estudo recente estimou uma prevalência de 6,7% da doença nos estágios G3 a G5 nos adultos, sendo o triplo em indivíduos maiores ou iguais a 60 anos (MALTA *et al.*, 2019). No triênio 2013-2015, cerca de 13% do gasto do sistema único de saúde brasileiro (SUS), estava relacionado com hospitalizações decorrentes de complicações desta doença (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

A DRC se caracteriza pelo dano estrutural irreversível e progressivo do tecido renal, e se associa ao aparecimento de complicações cognitivas, anemia, alterações do metabolismo ósseo e ao aumento do risco cardiovascular (THOMPSON *et al.*, 2015). O Critério diagnóstico da DRC é a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) menor que 60mL/min por mais de 3 meses, associada a alterações que comprovem o dano do parênquima renal em exames de urina, de imagem e ou alterações histológicas (WEBSTER *et al.*, 2017).

Os pacientes com DRC apresentam aumento dos marcadores de estresse oxidativo e inflamação sistêmica, ambos relacionados com o agravamento da lesão renal e à progressão da doença (CARRERO *et al.*, 2016a). A elevação de marcadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas pró e anti-inflamatórias como a IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, do estresse oxidativo e a acidose metabólica, estão implicados na fisiopatologia da Desnutrição Proteico-Calórica (DPC). O diagnóstico da DPC é dado pela presença de marcadores de inflamação crônica, associados a perda de peso, diminuição da gordura e também da massa muscular esquelética, condição denominada sarcopenia (FOUQUE *et al.*, 2008; AKCHURIN; KASKEL, 2015; JANKOWSKA *et al.*, 2017).

A sarcopenia é uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição da massa muscular, da força e ou da performance muscular. Pode ser classificada em primária, quando está relacionada ao envelhecimento, ou secundária, quando está associada a uma doença inflamatória crônica como a DRC (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2014). Em 2010, o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) e estabeleceu as primeiras diretrizes para diagnóstico de sarcopenia, que foram atualizadas em 2019. Seu diagnóstico inicial é provável quando há uma diminuição da força muscular, demonstrada por testes como: preensão da mão (*handgrip strenght*) que avalia força nos membros superiores, e o Teste de levantar da cadeira em 30 segundos (*Chair stand test*) que avalia a força nas pernas.

O diagnóstico definitivo é feito mediante comprovação da diminuição da massa muscular através de exames como a densitometria de absorção de raio-x de dupla energia (DEXA) ou pela bioimpedância elétrica (BIA). Além disso, a diretriz do EWGSOP definiu como portador de sarcopenia grave o paciente que apresenta perda da performance muscular demonstrada por testes como o a caminhada rápida de 6 minutos ou pelo teste de caminhada de 400m (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; MORLEY *et al.*, 2011; DE PAULA *et al.*, 2016).

A sarcopenia urêmica, termo empregado aos pacientes com DRC (FAHAL, 2014), está associada ao aumento da mortalidade e da morbidade, além do aumento da síndrome de fragilidade e de hospitalizações nessa população (PEREIRA *et al.*, 2015). Sua incidência nos pacientes com DRC em tratamento conservador depende do critério diagnóstico utilizado no estudo, variando entre 5,9% e 28,7% (PEREIRA *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2017).

Os fatores relacionados ao aparecimento de sarcopenia nessa população incluem o aumento da inflamação sistêmica e a elevação das citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-6, a redução dos níveis de fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1), da testosterona e da vitamina D ativa, o aumento de miostatina, a ocorrência de acidose metabólica (KIM *et al.*, 2014; MOLINA *et al.*, 2017), o sedentarismo e a má-nutrição (GLAVINOVIC *et al.*, 2013; KALANTAR-ZADEH; FOUQUE, 2017; VETTORETTI *et al.*, 2019).

Além desses fatores, a elevação dos níveis plasmáticos de angiotensina II (ATII) também está implicada na fisiopatologia da sarcopenia, conforme demonstrado em estudos recentes. O aumento da ATII acarreta o bloqueio dos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) nas células musculares, desencadeando a ativação das vias intracelulares da caspase 3 e do fator de crescimento de transformação beta (TGF- β), do aumento da inflamação sistêmica e da inibição das células tronco musculares, o que ocasiona o aumento do catabolismo proteico muscular (ZHANG *et al.*, 2009; POWERS *et al.*, 2018;).

O papel do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da DRC justifica a utilização dos fármacos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) e dos inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA) na prática clínica. Os benefícios dessa classe de drogas nesses pacientes estão relacionados aos seus efeitos anti-hipertensivos, anti-proteinúricos, anti-inflamatórios e imunomoduladores (CARRERO; STENVINKEL, 2010).

Além disso, a ação protetora dos IECA ou BRA sobre a massa muscular esquelética e sobre sua remodelação sugere um efeito benéfico dessas drogas nos pacientes com sarcopenia. Schellenbaum *et al.*, 2005 relataram a manutenção da massa muscular num grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica que utilizava esses fármacos. Para esclarecer essa hipótese, há ensaio clínico randomizado em andamento (BAND *et al.*, 2018).

Na população com DRC em hemodiálise foi demonstrada associação positiva entre o uso de BRA e a preservação da força muscular (LIN *et al.*, 2019).

Os estudos sobre a ocorrência da sarcopenia na população com DRC em tratamento conservador são escassos e os efeitos dos fármacos inibidores da ação da ATII no metabolismo muscular esquelético desses pacientes é desconhecido. O conhecimento acerca da prevalência, do perfil de citocinas inflamatórias e dos possíveis benefícios da utilização dos IECA e BRA, trazidos por esta pesquisa, pode melhorar o entendimento sobre a fisiopatologia e facilitar o manejo clínico dos pacientes com DRC em tratamento conservador e sarcopenia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 GERAL

Avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, estágios G3 a G5, e traçar o perfil inflamatório desta população.

1.1.2 ESPECÍFICOS

- Relacionar a presença de sarcopenia com critérios clínicos, laboratoriais e demográficos;
- Verificar a presença de sarcopenia com dados Antropométricos e de Bioimpedância;
- Relacionar a presença de sarcopenia com o nível de atividade física;
- Analisar a presença de sarcopenia com o consumo diário de proteína;
- Relacionar a presença de sarcopenia com as citocinas pró e anti-inflamatórias: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ e TNF- α .
- Verificar a associação de sarcopenia com o uso de fármacos inibidores da ação da angiotensina II (IECA e/ou BRA) e Furosemida.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença renal crônica tem incidência e prevalência crescentes acompanhando a tendência global de envelhecimento da população e o aumento das doenças crônicas como diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (LUYCKX; STANIFER, 2018).

Em 2017, The Global Burden of Disease (GBD) Chronic Kidney Disease Collaboration estimou a prevalência da DRC no mundo em 9,1%, correspondendo a 700 milhões de casos, superando o DM (HILL *et al.*, 2016; LIZAUR-UTRILLA; LOPEZ-PRATS, 2020). Porém esses achados variam de acordo com a região avaliada. Nos países desenvolvidos da Europa, Estados Unidos, Canadá e Austrália a prevalência é mais elevada do que em países em desenvolvimento como na África Subsaariana e na Índia, o que pode ser explicado em parte pela maior longevidade da população nos países ricos.

Ene-Irodach *et al.*, 2016 estimaram a prevalência da DRC em 14,3% na população geral de 12 países subdesenvolvidos, variando de 5,5% na Bolívia a 29,9% na China. A prevalência foi maior no sexo feminino (22,2%) e nas populações de alto-risco de 36,1%, como as residentes no oriente médio, sudeste asiático e leste europeu (ENE-IORDACHE *et al.*, 2016; HILL *et al.*, 2016). Em 2019, o relatório anual do United States Renal Data System (USRDS) demonstrou um aumento da incidência de Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) nos Estados Unidos entre 2012 à 2017, com 124.500 novos casos catalogados em 2017. Neste mesmo ano, a incidência calculada foi de 370,2 casos/por milhão habitantes/ano e a prevalência foi de 2.204 casos/milhão de habitantes/ano (KEVIN, 2019).

As diferenças sócio-econômicas e étnicas impactam na incidência, prevalência e progressão da DRC. Negros e Asiáticos no Reino Unido, Hispânicos nos Estados Unidos, Indígenas na Austrália, Nova Zelândia e Canadá tem maior risco de desenvolver a doença, o que pode ser atribuído a fatores genéticos, como por exemplo, o traço falciforme e a presença de 2 alelos de risco APOL1 (Apolipoproteína L1) que dobram o risco do desenvolvimento da doença (CHEN; KNICELY; GRAMS, 2019). Além disso, populações que vivem no quartil inferior de condições sócio-econômicas tem 60% maior risco de progredir a DRC do que aquelas no quartil superior (MORTON *et al.*, 2016).

No Brasil os dados são escassos, Malta *et al.*, 2019 estimaram a prevalência em 6,7% nos estágios 3 a 5 da DRC, sendo maior no sexo feminino que no masculino (8,2% *versus* 5%,

respectivamente), nos idosos acima de 60 anos (21,4%), e nos indivíduos com baixa escolaridade (MALTA *et al.*, 2019).

No mundo 4,8% das mortes em 2017 foram causadas pela doença e suas complicações, ocupando o 12º lugar das causas de morte a nível global. Em regiões como a América Central e Andina a DRC ocupa o 2º e 5º lugar como causa de óbito (LIZAUR-UTRILLA; LOPEZ-PRATS, 2020). No Estados Unidos, a taxa de mortalidade em 2017 era de 134, 165, e 29 por 1.000 pacientes/ano, para pacientes com DRCT, em diálise e transplantados respectivamente. (KEVIN, 2019). No Brasil estimativas apontam que a DRC foi responsável por 35 mil mortes em 2017, ocupando a 10ª posição entre as causas de óbito (LIZAUR-UTRILLA; LOPEZ-PRATS, 2020).

Os custos para a saúde pública são expressivos em todo o mundo, e os gastos com as complicações decorrentes da progressão da DRC aumentam à medida que a doença avança. Nos Estados Unidos o custo por paciente por mês passa de \$ 1.396, para o estágio G3-a, para \$ 2.914 dólares nos pacientes com estágio G4-5 da DRC (ROSS; MONTEIRO; DWORKIN, 2016). No triênio 2013-2015, cerca de 13% do gasto do sistema único de saúde (SUS), estava relacionado com hospitalizações decorrentes de complicações desta doença (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

2.1.2 DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As diretrizes para DRC, publicadas pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2013, definiram o diagnóstico da doença renal crônica pela presença de uma Taxa de Filtração glomerular estimada (TFGe) $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$ por mais de 3 meses, e/ou presença de um dos achados que definam lesão do parênquima renal, como albuminúria, alterações estruturais em exames de imagem e/ou alterações histológicas na biópsia renal, como mostra o quadro 1 (LEVIN, *et al.*, 2013; WEBSTER *et al.*, 2017).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos da DRC

- Marcadores de Lesão Renal (1 ou mais dos abaixo):
- TFG < 60 ml/min/1.73m² por mais de 3 meses;
- Anormalidades detectadas por exame histológico;
- Anormalidades estruturais detectadas nos exames de imagem;
- Anormalidade no sedimento urinário;
- Distúrbios eletrolíticos e outros por lesão tubular;
- Histórico de Transplante Renal;
- Albuminúria (> 30 mg/24h).

DRC (Doença Renal Crônica), TGF (Taxa de Filtração Glomerular). Adaptado (KIRSZTAJN et al., 2014).

O KDIGO determina que para estimar a TFGe deve-se utilizar a creatinina sérica aplicada à equação desenvolvida pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-EPI (LEVEY *et al.*, 2009). Desse modo a DRC é ser dividida em 5 estágios: G1 (> 89ml/min), G2 (60-89ml/min), G3a (45-59ml/min), G3b (30-44ml/min), G4 (15-29ml/min) e G5 (< 15ml/min) (WEBSTER *et al.*, 2017). A albuminúria ou proteinúria (expressa em mg/g de creatinina) foi classificada em 3 categorias. A categoria A1 (normal ou ligeiramente aumentada, quando < 30mg/g), A2 (moderadamente aumentada, entre 30-300mg/g) e A3 (acentuadamente aumentada, > 300mg/g), como mostra a tabela 1 (LEVIN, *et al.*, 2013). A gravidade da DRC é dada pelo estágio da doença e pelo nível de albuminúria (KIRSZTAJN *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Probabilidade para Doença Renal Crônica baseada na Etiologia, Taxa de Filtração glomerular e Albuminúria.

Causa	Estágio	TFGe*	Albuminúria Proteinúria**		
Doença glomerular	1	≥ 90	A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
Doença túbulo-intersticial	2	60-89	-	+	++
Doença vascular	3a	45-59	+	++	+++
	3b	30-45	++	+++	+++
Doença congênita	4	15-29	+++	+++	+++
Doença cística	5	< 15	+++	+++	+++

TFGe*: Taxa de Filtração Glomerular estimada em mL/min/1.73 m²; ** mg/g de creatinina. Risco para DRC: (-): Baixo risco (ausência de DRC se não houver outros marcadores de lesão renal); (+): Risco moderadamente aumentado; (++) : Alto risco; (+++) : Muito alto risco. Adaptado (KIRSZTAJN *et al.*, 2014).

Dentre os fatores de risco para o aparecimento da DRC, DM, HAS, idade avançada e nefropatias hereditárias são os mais comuns (WEBSTER *et al.*, 2017). No DM, a doença pode acometer 30 a 40% dos pacientes (ANDERS *et al.*, 2018; ROMAGNANI *et al.*, 2017).

Outros fatores de risco descritos são obesidade, exposição prolongada à nefrotoxinas (anti-inflamatórios-não-hormonais, inibidores de bomba de próton, metais pesados, entre outros.), infecções virais e bacterianas (Vírus Hepáticos e Síndrome do Imunodeficiência Adquirida, Malária), doenças autoimunes (Lúpus Eritematoso Sistêmico, Vasculites, entre outras), malignidades como o mieloma múltiplo, uropatias obstrutivas, episódios de injúria renal aguda (IRA), anormalidades congênitas como o refluxo vesicoureteral, doenças genéticas como doença autossômica policística dominante, Doença de Aport e doença de Fabry, baixo peso ao nascer entre outros (ROMAGNANI *et al.*, 2017; WEBSTER *et al.*, 2017; COATS *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2019).

2.1.3 FISIOPATOLOGIA

A TFG de adultos saudáveis (20-40 anos) é de 107ml/min/1.73m² e diminui cerca de 0,7ml/min/1.73m² por ano após os 40 anos de idade (GLASSOCK; RULE, 2012). A unidade funcional dos rins é o néfron, constituído pelas arteríolas renais aferente e eferente, glomérulo e túbulos renais. Cada rim possui em torno de 950.000 néfrons e essa proporção pode variar de 200.000 a 2.5 milhões (BERTRAM *et al.*, 2011).

A DRC é decorrente de uma perda progressiva da massa de néfrons (ROMAGNANI *et al.*, 2017) causada pela ação de agentes promotores de injúria renal em associação com o envelhecimento, e agravada pela presença de fatores como a obesidade e baixa reserva funcional. Como mecanismo compensatório ocorre hipertrofia dos néfrons remanescentes gerando hiperfiltração glomerular. A hiperfiltração induz a expressão de fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Transformador Alfa (TGF- α) e do Receptor do fator de Crescimento Epitelial (EGFR), na tentativa de diminuir a hipertensão intra-glomerular (HELAL *et al.*, 2012).

Além disso, a hiperfiltração ocasiona estresse mecânico nos podócitos, células responsáveis pela barreira de filtração glomerular, causando o seu descolamento, esclerose glomerular e atrofia do néfron. A hipertrofia podocitária e a hiperfiltração são agravadas pela ação da ATII e da aldosterona, que promovem desarranjo da barreira de filtração glomerular e aparecimento da proteinúria. A perda dos néfrons também desencadeia mecanismos inflamatórios e de reparação que culminam com fibrose do segmento túbulo-intersticial (HELAL *et al.*, 2012; KRIZ; LEMLEY, 2015; ROMAGNANI *et al.*, 2017).

Esses mecanismos adaptativos fazem parte de um ciclo vicioso capaz de manter a função renal laboratorial em níveis “normais” até que haja uma perda de pelo menos 50% dos néfrons remanescentes, como mostra a figura 1 (ROMAGNANI *et al.*, 2017).

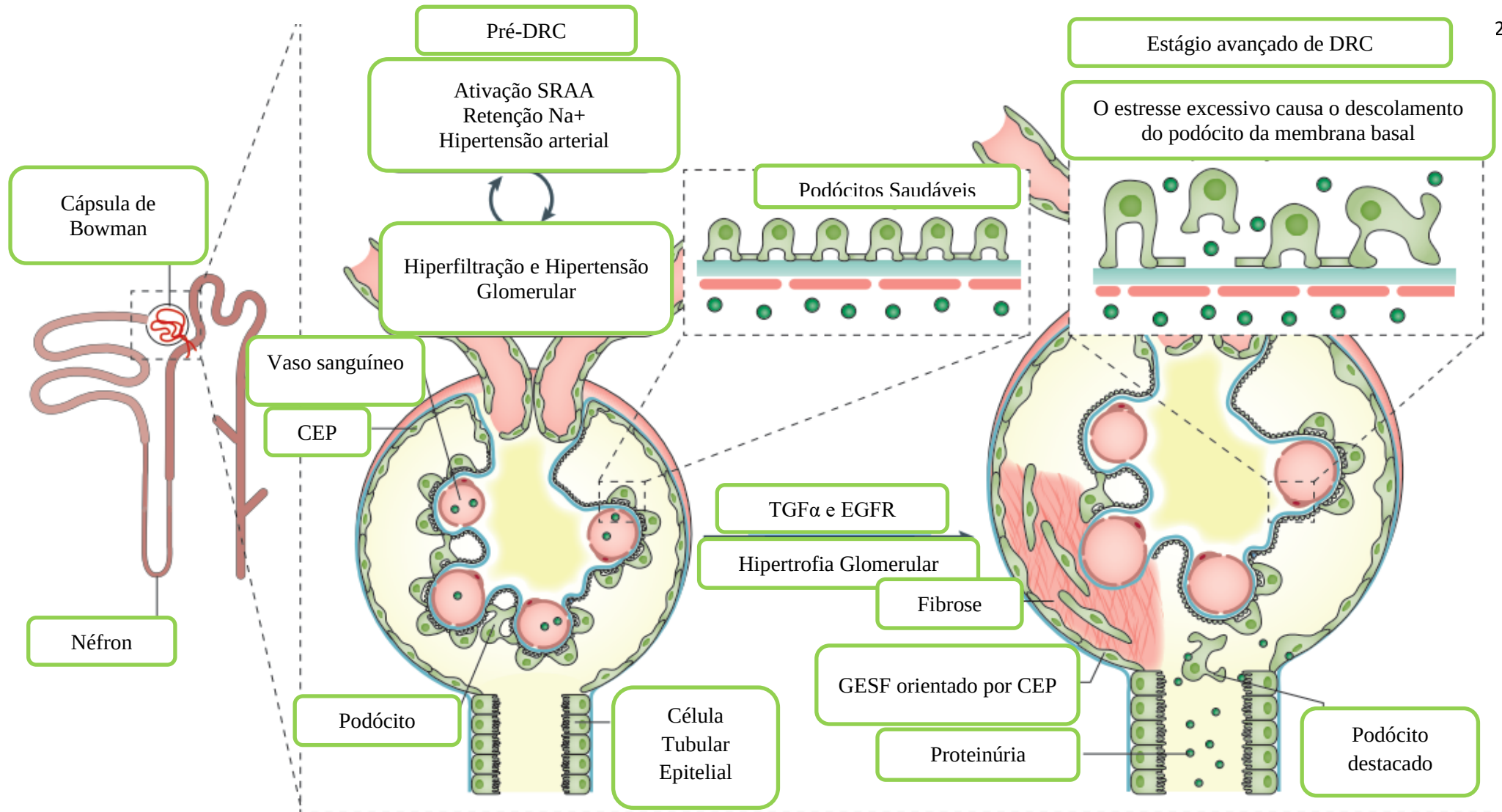


Figura 1 - Evolução da Doença Renal Crônica. SRAA (Sistema Renina Angiotensina Aldosterona), CEP (Célula Epitelial Parietal), GESF (Glomérulo Esclerose Segmentar e Focal), (TGFα) Fator de Crescimento Tecidual alfa, (EGFR), Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR). Adaptado (ROMAGNANI *et al.*, 2017)

Com a evolução da DRC se desenvolve um estado de inflamação sistêmica crônica, essa decorrente da produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e do estresse oxidativo, acidose metabólica, infecções, disbiose intestinal e alterações do metabolismo lipídico presentes nessa doença (MIHAI *et al.*, 2018; DUNI *et al.*, 2019).

Além disso na DRC o aumento de adipocinas como leptina e resistina (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2017), moléculas de adesão, produtos de glicação avançada (RABBANI; THORNALLEY, 2018), e toxinas urêmicas, como as oriundas do trato gastrointestinal como p-Cresol, Indoxyl-sulfato e p-cresol sulfato (WING *et al.*, 2016; WATANABE; ENOKI; MARUYAMA, 2019), promovem aumento da produção de óxido nítrico (NO), Proteína C Reativa (PCR) e ativação do Fator Nuclear kappa de células B (NF- κ B) ocasionando uma cascata inflamatória sistêmica (RAPA *et al.*, 2020).

Essa cascata se caracteriza pela elevação dos níveis de IL-6, IL-1, TNF- α e queda dos níveis de paratormônio (CARRERO; STENVINKEL, 2010; AKCHURIN; KASKEL, 2015) que estão relacionados com a progressão da doença e surgimento de complicações como aterosclerose, distúrbio mineral e ósseo, insuficiência cardíaca, anemia e resistência aos AEE, mortalidade cardiovascular e desnutrição como mostra a figura 2 (RAPA *et al.*, 2020).

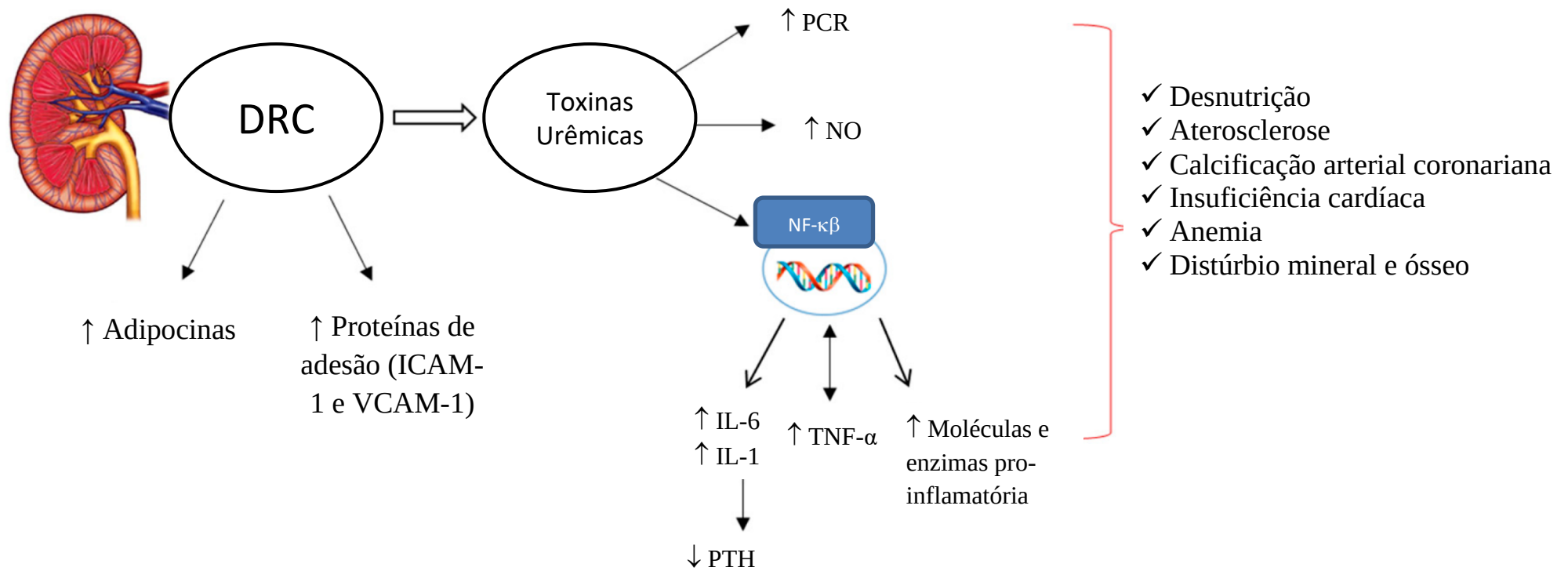


Figura 2 - Inflamação e suas implicações na Doença Renal Crônica (DRC). PCR (proteína C-reativa), NO (óxido nítrico), NF-κβ (fator nuclear kappa de células B), IL-6 (interleucina 6) IL-1 (interleucina 1), ICAM-1 (molécula de adesão intracelular-1), VCAM-1 (molécula de adesão vascular-1), PHT (paratormônio), TNF-α (fator de necrose tumoral alfa), ↓ diminuição ↑ aumento. Adaptado de (RAPA *et al.*, 2020).

2.1.4 TRATAMENTOS E COMPLICAÇÕES DA DRC

O KDIGO recomenda que os pacientes com DRC em tratamento conservador (DRCTC) (estágios G3-5), sejam encaminhados ao nefrologista quando alcançarem o estágio G4 da doença, e/ou albuminúria estágio A3. Outras indicações são: progressão rápida da doença, definida por queda $> 25\%$ da TFGe a partir da basal ou diminuição sustentada da TFG $> 5\text{mL/min/1.73m}^2$ por ano, doença renal hereditária, nefrolitíase recorrente ou extensa, injúria renal aguda, DRC com HAS de difícil controle, suspeita de glomerulonefrite ou síndrome nefrótica. (LEVIN *et al.*, 2013).

O acompanhamento nefrológico é importante para tratar as complicações decorrentes da progressão da doença e planejar o início de Terapia Renal Substitutiva (TRS) quando o paciente estiver no estágio de DRCT. A decisão para implementar a TRS deve ser individualizada e está indicada nos pacientes que apresentarem sintomas ou sinais de uremia, como náuseas, vômitos, anorexia, perda involuntária de peso, alteração de status mental, flapping, pericardite, hipervolemia, hipercalemia ou acidose metabólica refratárias às medidas usuais. A TRS empregada para os casos de DRCT pode ser Hemodiálise (HD) ou Diálise Peritoneal (DP) ou mesmo Transplante Renal (TR) (DAUGIRDAS; BLAKE; ING, 2007).

O TR é considerado o tratamento de escolha para a DRCT, esse pode ser realizado após o paciente ter iniciado TRS ou de forma preemptiva, ou seja, antes do paciente iniciar o tratamento dialítico (HALLER; KAMMER; OBERBAUER, 2019; CHADBAN *et al.*, 2020). A longo prazo, o TR é capaz de reduzir as complicações da DRC, a mortalidade geral e cardiovascular dos pacientes quando comparado a TRS (WOLFE, 1999).

Os rins participam da regulação do equilíbrio ácido-básico, hidro-eletrolítico, pressão arterial, hormonal e metabolismo ósseo. À medida que a TFGe diminui e a doença progride para os estágios moderados e avançados (G3a em diante), começam a se instalar as complicações decorrentes da quebra de homeostase nesses sistemas (CHEN, *et al.*, 2019).

Dentre as complicações as anormalidades eletrolíticas levam ao acúmulo de água e sódio (hipervolemia), com aparecimento de edema, dispnéia e hipertensão arterial sistêmica, além de acúmulo de potássio que pode ocasionar sintomas como fraqueza muscular e arritmia cardíaca com risco de morte súbita. A restrição de sódio ($<5\text{g/dia}$) e de potássio na dieta e a utilização de diuréticos de alça de alta potência são estratégias utilizadas para manejar essas complicações (ROMAGNANI *et al.*, 2017; ISHIKAWA *et al.*, 2018; CHEN, *et al.*, 2019).

A anemia é uma complicação comum, podendo acometer até 41% dos pacientes (INKER *et al.*, 2020) e é multifatorial. Ela decorre da diminuição da produção de eritropoietina,

da baixa absorção intestinal de ferro, causada pela produção hepática da hepcidina, pelo envelhecimento precoce das hemácias e pelas perdas sanguíneas decorrentes de tratamento hemodialítico. Os pacientes com anemia apresentam fadiga, palidez e intolerância aos exercícios. Ela está implicada na diminuição da qualidade de vida, hospitalizações, eventos cardiovasculares, distúrbio cognitivo e aumento de mortalidade (ROMAGNANI *et al.*, 2017; WEBSTER *et al.*, 2017). O tratamento da anemia implica em avaliar e repor os estoques de ferro, se indicado, e caso os níveis de hemoglobina permaneçam $< 10\text{g/dl}$ após a correção deve-se considerar o início de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) como a eritropoietina recombinante (LOCATELLI *et al.*, 2013).

O distúrbio mineral e ósseo é frequente e tem como causa a desregulação do metabolismo do cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) e vitamina D (INKER *et al.*, 2020). A diminuição progressiva da produção renal de vitamina D ativa ($1,25\text{ OH}$ vitamina D) promove o surgimento de hiperparatireoidismo secundário ou terciário, com aumento da atividade osteoclástica no osso. O quadro clínico se caracteriza por dor e deformidades ósseas e maior risco de fraturas (DENBURG *et al.*, 2016). O tratamento envolve a reposição dos estoques de vitamina D, a restrição de fósforo na dieta e a utilização de quelantes dietéticos de fósforo (ISAKOVA; NICKOLAS; DENBURG, 2017).

O corpo humano gera 1mEq/Kg de peso de ácidos orgânicos por dia procedente do metabolismo protéico. Na DRC quando ocorre a queda da TFG para níveis $< 40\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ se instala a acidose metabólica (AM), causada tanto pela dificuldade de excreção dos ácidos tituláveis quanto pela reabsorção ineficiente de bicarbonato nos túbulos renais. A AM está implicada no agravamento do distúrbio mineral ósseo, no aumento do catabolismo muscular e na progressão da doença renal. Nos pacientes com bicarbonato sérico $< 22\text{mm/L}$, a reposição oral de bicarbonato deve ser considerada. (ROMAGNANI *et al.*, 2017; RAPHAEL, 2018; CHEN *et al.*, 2019).

A DRC tem elevada mortalidade e existe uma relação inversa entre TFG, albuminúria e eventos cardiovasculares, que são a principal causa de morte nessa população (THOMPSON *et al.*, 2015; ENE-IORDACHE *et al.*, 2016; LIZUR-UTRILLA; LOPEZ-PRATS, 2020). Hipertensão arterial sistêmica, inflamação crônica, resistência à insulina, calcificação vascular, dislipidemia, aumento do stress oxidativo, DPC são prevalentes nesses pacientes e explicam o seu maior risco cardiovascular (THOMPSON *et al.*, 2015; WANNER; AMANN; SHOJI, 2016; ROMAGNANI *et al.*, 2017).

O mecanismo subjacente ao evento cardiovascular varia de acordo com o estágio da DRC, sendo os eventos ateroscleróticos mais frequentes nos estágios iniciais e os eventos não

ateroscleróticos, como arritmias e hipertrofia ventricular esquerda, mais comuns à medida que a doença progride para DRCT e necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS) (JOURNAL; SOCIETY, 2013; ROMAGNANI *et al.*, 2017).

A prevenção dos eventos cardiovasculares é feita pelo controle da dislipidemia, a partir da estratificação do risco do paciente, pelo controle da pressão arterial, cessação do tabagismo, entre outros (JOURNAL; SOCIETY, 2013; THOMPSON *et al.*, 2015; WANNER; AMANN; SHOJI, 2016; ROMAGNANI *et al.*, 2017). Os tratamentos das complicações da DRC estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação e Tratamento das Complicações da DRC

Anemia**Exame:** Hemoglobina.**Frequência do Exame:** Sem anemia: G1-G2: quando clinicamente indicado; G3: pelo menos 1 vez ao ano; G4-G5: pelo menos 2 vezes por ano; Com anemia: G3-5: pelo menos a cada 3 meses.**Tratamento:** Excluir outras causas de anemia como deficiência de ferro, vitamina B12, folato e sangramento oculto; iniciar terapia com agente estimulador da eritropoiese (AEE), quando hemoglobina < 10g/dL.**Distúrbio mineral e ósseo****Exame:** Cálcio, fosfato, PTH*, 25-hidroxivitamina D séricos.**Frequência dos Exames** Fósforo e cálcio séricos: G3: a cada 6-12 meses, G4: a cada 3-6 meses, G5: a cada 1-3 meses. PTH: G3: conforme necessário, G4: a cada 6-12 meses, G5: a cada 3-6 meses. Vitamina D: G3-5: conforme necessário.**Tratamento:** Restrição fósforo da dieta, quelantes de fósforo (por exemplo, Carbonato de cálcio, sevelamer) e suplementação de vitamina D e/ou calcitriol. O tratamento Cirúrgico com retirada das paratireóides pode ser necessário nos casos não-responsivos à farmacoterapia.**Hipercalcemia****Exame:** Potássio sérico.**Frequência do exame:** Conforme necessário**Tratamento:** dieta com baixo teor de potássio, correção da hiperglicemia e acidemia. Considerar quelantes intestinais de potássio.**Acidose metabólica****Exame:** Bicarbonato sérico ou Reserva alcalina (RA).**Frequência do exame:** Conforme necessário**Tratamento:** Suplementação de bicarbonato oral (bicarbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou citrato de sódio/ácido cítrico) para valores de RA < 22 mmol/L.**Dislipidemia****Exame:** Perfil Lipídico.**Frequência do exame:** Conforme necessário**Tratamento:** Terapia com estatina em dose baixa a moderada para pacientes com idade ≥ 50 anos com DRC. Terapia com estatina para pacientes de 18 a 49 anos com DRC e doença arterial coronariana, diabetes, acidente vascular cerebral isquêmico prévio ou alto risco de infarto do miocárdio ou morte cardiovascular. Outras medidas incluem controle da pressão arterial e cessação do tabagismo.*PTH: Paratormônio. Adaptado (ROMAGNANI *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2019).

Já as estratégias para o tratamento da inflamação crônica na DRC são multidisciplinares e envolvem: modificações no estilo de vida, como cessação de tabagismo e início de atividade física, intervenções nutricionais, como suplementação nutracêutica, de probióticos e vitamina

D, treinamento de força, reposição hormonal, uso de fármacos como os IECA, BRA e estatinas, além de agentes anti-citocinas, como o Tocilizumab, estão entre as estratégias possíveis, como mostra a tabela 3 (CARRERO; STENVINKEL, 2010; MACHOWSKA *et al.*, 2016; MIHAI *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Estratégias de tratamento para a Inflamação crônica em pacientes com DRC

Modificações gerais de estilo de vida

Depressão
Inatividade física
Má Saúde bucal
Tabagismo

Fatores dietéticos

Aumento da ingestão de fibras
Ingestão de peixe e ácidos graxos ômega-3
Soja (fito estrogênios)
Suco de romã, Chá verde descafeinado, extratos (catequinas)
Diminuição da ingestão de frutose
Nozes e sementes (gama-tocoferol)
Probióticos (microrganismos vivos)

Estratégias de tratamento para de massa muscular

Treinamento de resistência
Estimulantes do apetite, como grelina, acetato de megestrol, canabinóides
Hormônio do crescimento
Inibição da miostatina

Estratégias de tratamento antioxidante

Gama-tocoferol
Ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico
N-acetilcisteína
Membranas de diálise revestidas com vitamina E
Bardoxolona metil (ativação de Nrf2)

Tratamento anticitocina

Bloqueio de TNF (como etanercepte, pentoxifilina e infliximabe)
Bloqueio de IL-1 (como anakinra)
Bloqueio de IL-6 (como tocilizumabe)

DRC (doença renal crônica), IL-6 (interleucina 6) IL-1 (interleucina 1), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa). Adaptado de (MACHOWSKA *et al.*, 2016).

As complicações nutricionais e a desnutrição, são frequentes na DRC e estão associadas com aumento da morbidade e mortalidade nessa população (STENVINKEL *et al.*, 2016), essa é definida por perda de peso, massa muscular e gordura corporal decorrentes de baixa ingesta

calórica e nutricional (KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019). Quando a desnutrição está associada e inflamação crônica de baixo grau ela é denominada Síndrome da Desnutrição-Proteico-Calórica (FOUQUE *et al.*, 2008a). A DPC é comum na DRC e tem prevalência elevada, sendo de 11 a 54% nos estágios G3-G5 e de 28 a 54% nos pacientes em HD (CARRERO *et al.*, 2018).

Os critérios diagnósticos da DPC pela International Society for Renal Nutrition and Metabolism incluem pelo menos 3 dos quatro sinais a seguir: 1) queda dos níveis de albumina sérica, transtirretina (pré-albumina) ou colesterol; 2) diminuição da massa corporal, índice de massa corporal (IMC), perda de peso não intencional ou diminuição da gordura corporal); 3) Redução da massa muscular (diminuição da circunferência do antebraço e história recente de perda de massa muscular; 4) Baixa Ingestão calórica ou de proteína de forma não-intencional, como mostra a figura 3 (FOUQUE *et al.*, 2008b). Outros testes que podem auxiliar no diagnóstico da DPC são os que avaliam perda de força ou performance muscular (CHANG *et al.*, 2011a; ROSHANRAVAN; MSPH, 2015).

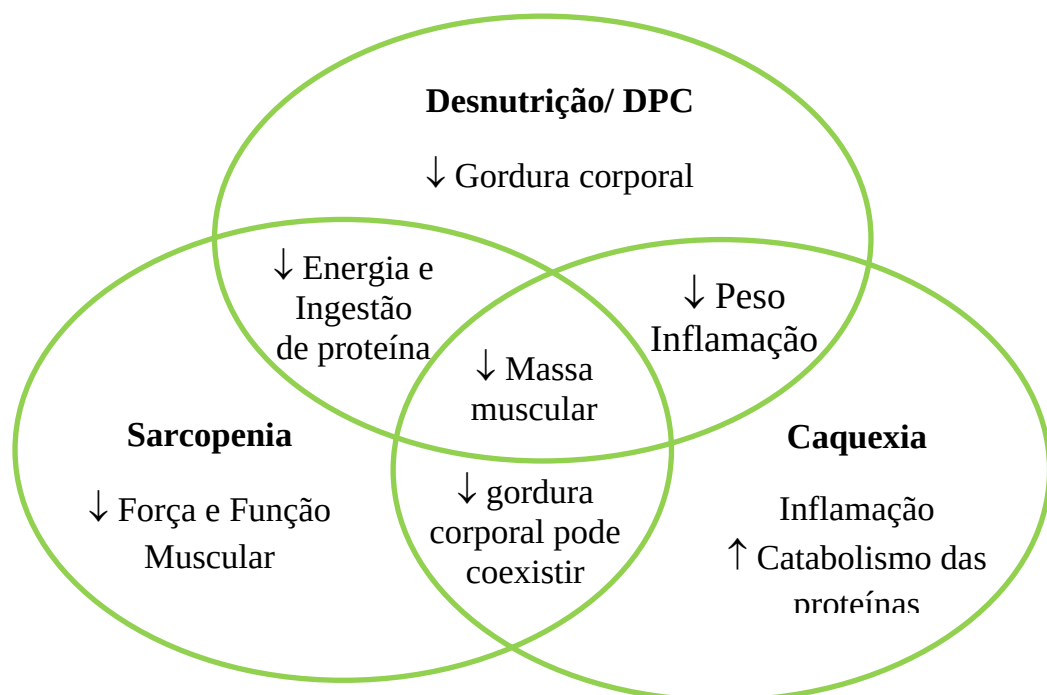


Figura 3 - Critérios para o diagnóstico dos distúrbios nutricionais na DRC. DRC (doença renal crônica), DPC (desnutrição-proteico-calórica) adaptado (SABATINO *et al.*, 2020).

Na fisiopatologia da desnutrição proteico-calórica estão presentes elevação de marcadores inflamatórios, como TNF- α , interleucinas pró e anti-inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, e estresse oxidativo, acidose metabólica, aumento do gasto energético basal, desordens endócrinas como resistência à insulina e do IGF-1, queda de testosterona e baixos níveis de hormônios tireoidianos, entre outros (CARRERO *et al.*, 2013a; AKCHURIN; KASKEL, 2015; DEGER *et al.*, 2017a; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019). A caquexia é rara na DRC, e se caracteriza por um estado inflamatório crônico associado a um catabolismo proteico muscular mais grave podendo haver ou não perda de gordura corporal (FOUQUE *et al.*, 2008b; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). As causas da DPC na DRC estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4 - Causas da DPC em pacientes com DRC

Diminuição da ingestão de proteína e energia

- Anorexia
- Desregulação nos mediadores do apetite
- Sensor de aminoácido hipotalâmico
- Toxinas urêmicas à base de nitrogênio
 - Restrições alimentares
 - Alterações em órgãos envolvidos na ingestão de nutrientes
 - Depressão
 - Incapacidade de obter ou preparar alimentos

Hipermetabolismo

- **Aumento do gasto de energia**
- Inflamação crônica
- Aumento de citocinas pró-inflamatórias
- Resistência à insulina secundária à obesidade
- Alteração do metabolismo da adiponectina e resistina
 - Desordens hormonais
 - Resistência à insulina
 - Aumento da atividade glicocorticóide

Acidose metabólica***Diminuição da atividade física******Anabolismo diminuído***

- Diminuição da ingestão de nutrientes
- Resistência ao GHC/IGF-1
- Deficiência de testosterona
- Níveis baixos de hormônios tireoidianos

Comorbidades e estilo de vida

- Comorbidades (diabetes mellitus, ICC, depressão, doença arterial coronariana, doença vascular periférica)

Diálise

- Perdas de nutrientes na diálise
- Inflamação relacionada à diálise
- Hipercatabolismo relacionado à diálise
- Perda de função renal residual

DPC (desnutrição-proteico-calórica), DRC (doença renal crônica), HC (hormônio do crescimento), IGF-1 (fator de crescimento insulínico tipo 1), ICC (insuficiência cardíaca congestiva). Adaptado (CARRERO *et al.*, 2013a).

Na DPC, a perda de massa muscular associada ou não a perda de gordura corporal, caracteriza a sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), a mesma correlaciona-se com pior desfecho clínico na população geral e com DRC (CHANG *et al.*, 2011a; SOUZA *et al.*, 2015a; STENVINKEL *et al.*, 2016a; LIN *et al.*, 2018).

2.2 SARCOPENIA

2.2.1 COMPARTIMENTOS CORPORAIS

O corpo humano é constituído por dois compartimentos principais, o tecido adiposo e o tecido não-adiposo. O tecido adiposo inclui a soma do colágeno, fibras elásticas, fibroblastos, capilares e massa adiposa (constituída principalmente por triglicerídeos). O tecido não-adiposo por sua vez, é chamado de massa magra corporal. Ele é constituído pela soma da água corporal total, massa muscular esquelética e massa livre de gordura dos órgãos, incluindo o sangue e o tecido conectivo. A soma da massa magra corporal e do tecido ósseo é chamada de massa livre de gordura. (CARRERO *et al.*, 2016a). A figura 4 retrata esses compartimentos.

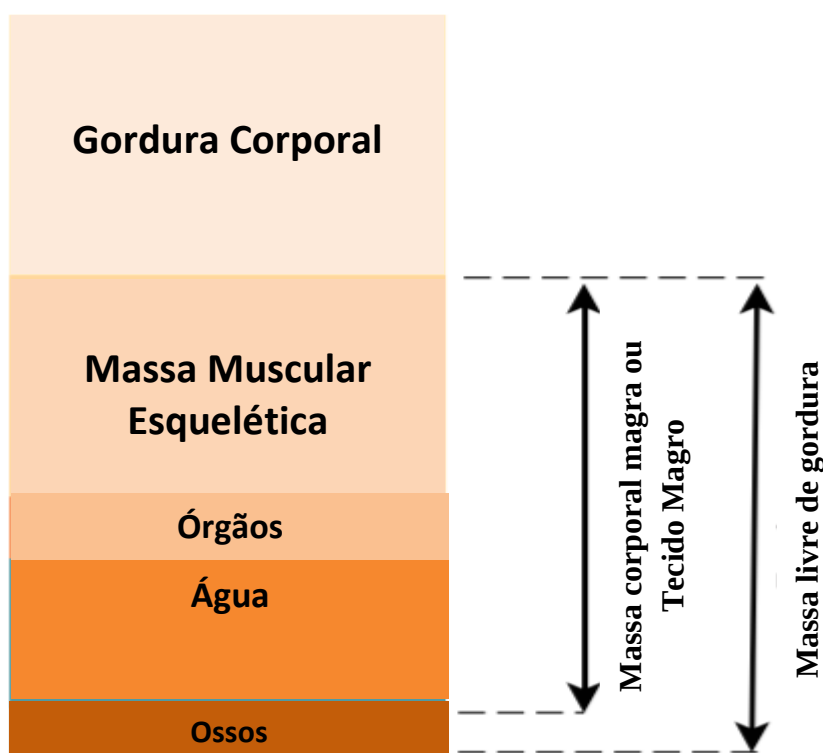


Figura 4 - Compartimentos corporais. Adaptado (CARRERO *et al.*, 2016)

Diversos estudos já demonstraram que as alterações de composição corporal, decorrentes de distúrbios nutricionais e/ou inflamatórios, tem impacto na qualidade e sobrevida em populações distintas (GOODPASTER *et al.*, 2006; KALANTAR-ZADEH; FOUQUE, 2017; LIN *et al.*, 2018). Na sarcopenia, o tecido acometido é a massa muscular esquelética

(MME) e diversas técnicas diagnósticas podem ser empregadas para avaliar as alterações patológicas deste compartimento. (FUGGLE *et al.*, 2018; LEMOS *et al.*, 2018; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

A MME, é o a maior componente da massa magra corporal e o maior órgão do corpo humano correspondendo a 40% do peso de um adulto saudável. Ela é responsável pela geração da força que permite o movimento corporal e a execução das atividades diárias (REID; FIELDING, 2012). Além da locomoção a MME exerce papel no equilíbrio metabólico através da captação de glicose pós-prandial, manutenção do gasto calórico em repouso e servindo como estoque de substratos energéticos que podem ser utilizados durante os períodos de jejum (BROOK *et al.*, 2016; STOKES *et al.*, 2018). Em um adulto saudável, pesando 70kg, cerca de 280 gramas de proteína são degradadas e sintetizadas por dia. A manutenção da MME saudável depende do equilíbrio do Turnover Proteico Muscular (TPM), ou seja, do balanço entre os mecanismos de síntese e degradação de proteína no músculo (WANG *et al.*, 2014).

O miócito, ou fibra muscular, é a célula que corresponde a unidade funcional do músculo esquelético (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020). A principal via de regulação de síntese de proteína muscular no miócito é do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-Akt-Alvo de Sinalização da Rapamicina nos Mamíferos (IGF1-Akt/m-TOR). Quando estimulada, por fatores como dieta, exercícios e hormônios anabólicos como IGF-1, ela é capaz de promover aumento da síntese e inibição das vias de catabolismo proteico muscular. Também as células satélites, que são células-tronco presentes no sarcolema da fibra muscular, quando ativadas por injúria desta célula, participam dos processos de reparação tecidual através do estímulo à síntese proteica (BROOK *et al.*, 2016; STOKES *et al.*, 2018).

Por outro lado, o sistema Ubiquitina-proteossoma (UPS) é o regulador da degradação proteica no miócito. Quando ativada, por fatores como inflamação, angiotensina 2 e desuso, ela promove catabolismo e perda de massa muscular. A miostatina, proteína produzida de forma autócrina pelo músculo esquelético, é o outro limitador do aumento da proteína muscular, estimulando sua degradação através da ativação dos atrogenes, MURF-1 e atrogin-1. (WANG *et al.*, 2014; MUKUND; STANGL *et al.*, 2019; WATANABE *et al.*, 2019; SUBRAMANIAM, 2020). No miócito, fatores que promovam aumento da degradação ou inibição da síntese de proteína muscular, geram desbalanço do Turnover proteico e podem ocasionar aparecimento da sarcopenia (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020). As vias moleculares que regulação do TPM estão demonstradas na figura 5.

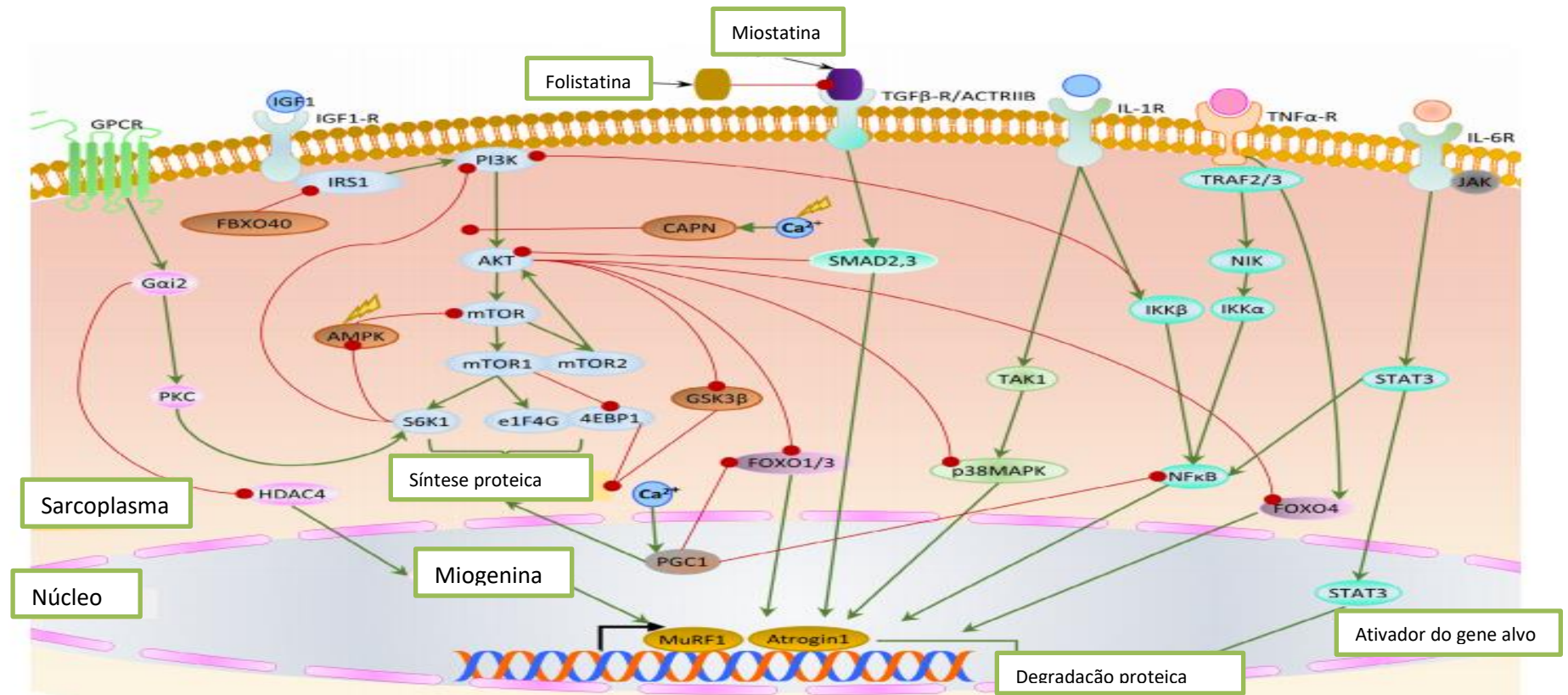


Figura 5 - Principais vias de sinalização para síntese e degradação da proteína no miócito. A Via IGF-Akt/m-TOR é crucial para síntese proteica muscular, já a ativação de MURF1/Atrogin1 via SMAD, NFκB e sinalização STAT, levam à degradação da proteína muscular. GPCR (receptor acoplado à proteína G); IGF1(Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1); IGF1-R (Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1); TGFβ-R/ACTRIIB (Receptor do fator transformador de crescimento beta/receptor de membrana activina tipo II B); SMAD2,3 (proteína de fosforilação 2,3); IL-1R/IL-6R (Receptores de interleucinas 1 e 6); TAK1 (Quinase 1 ativada por fator de crescimento transformador β); p38MAPK (proteína 38 quinase ativada por mitôgênio); JAK (Proteína quinase não receptora); TNFα-R (Receptor do fator de necrose tumoral alfa); STAT3 (Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3); FBXO40 (enzima de atrofia); IRS1 (substrato do receptor de insulina); PI3K (fosfoinositol-3-quinase); AKT (proteína quinase serina/treonina); mTOR/mTOR1/mTOR2 (alvo da rapamicina em mamíferos, 1 e 2); S6K1 (proteína quinase ribossomal S6 quinase); eIF4G (fator de iniciação eucariótico 4G); 4EBP1 (proteína 1 de ligação ao fator de iniciação da tradução eucariótica); GSK3β (glicogênio sintase quinase 3b); Gai2 (Proteína G subunidade α2); PKC(Proteína quinase C); HDAC4 (Histona desacetilase 4); MURF1/Atrogin 1 (Atrogina-1, Fator 1 do Anel Muscular); AMPK (5'-monofosfato-adenosina proteína quinase ativada); CAPN(marcadores do gene calpaína); Ca²⁺ (cálcio); TRAF2/3 (fator 2/3 associado ao receptor de TNFα); NIK (receptor tipo quinase); IKKα/β (IκB quinase); NFκB (fator nuclear kappa de células B) Adaptado (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020)

2.2.2 DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O termo sarcopenia foi citado pela primeira vez em 1988 por Irwin Rosenberg. Esse autor utilizou os sufixos gregos “sarx” que significa “carne” e “penia” que significa perda, para definir a perda de massa muscular que ocorre com o envelhecimento (SABATINO *et al.*, 2020a). Na atualidade, a sarcopenia é definida como “uma desordem progressiva e generalizada da massa muscular esquelética, associada com aumento do risco de desfechos adversos como queda, fraturas, fragilidade física e mortalidade” (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Na espécie humana os níveis máximos de massa e força muscular são atingidos na 3ª década de vida, sendo maior nos homens do que nas mulheres (DODDS *et al.*, 2014). Após a 4ª década se inicia uma perda progressiva de 1 a 2% ao ano de massa e 1,5 a 5% ao ano de força muscular (GOODPASTER *et al.*, 2006; KELLER; ENGELHARDT, 2013). Nos homens essa perda de massa é de 1% e nas mulheres 0,5%. Em indivíduos acima de 75 anos a perda de força é de 3 a 4% ao ano nos homens e de 2.5 a 3% nas mulheres (MITCHELL *et al.*, 2012).

Em 2010, o EWGSOP definiu os critérios para o diagnóstico da sarcopenia, baseado nas alterações de força, quantidade e qualidade, e performance muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Em 2016 a sarcopenia foi incluída na classificação do Comitê Internacional de Doenças na sua 10ª versão (CID-10) (CAO; MORLEY 2016) e em 2019, a diretriz foi revisada e atualizada (EWGSOP 2019), dando ênfase na diminuição da força muscular na suspeição diagnóstica inicial de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

A diretriz do EWGSOP 2019 recomenda que a triagem diagnóstica do paciente suspeito para sarcopenia seja iniciada a partir da suspeita clínica ou a partir da aplicação do questionário SARC-F (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019) Esse questionário, validado em diversas populações, avalia parâmetros subjetivos de força e performance neuromuscular, fornecendo uma pontuação de 0 a 2 pontos. Uma pontuação acima de 4 sugere a presença de sarcopenia e pior prognóstico clínico (MALMSTROM *et al.*, 2016).

Se a avaliação inicial for positiva o paciente deverá ser testado para força muscular cuja diminuição, mesmo que isolada, se correlacionou com aumento de mortalidade, internações hospitalares, quedas e fragilidade em diversos estudos, e já autoriza que o paciente seja submetido a intervenção terapêutica (SILVA *et al.*, 2011; HWANG *et al.*, 2019; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Após comprovação da diminuição da força muscular o diagnóstico definitivo de sarcopenia é dado pela comprovação de perda da qualidade ou quantidade de massa muscular. Por outro lado, as alterações na performance muscular foram consideradas indicativas de sarcopenia grave, como mostra a tabela 5 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Tabela 5 - Diagnóstico de Sarcopenia

A provável sarcopenia é identificada pelo Critério 1.

O diagnóstico confirmado adicionando o Critério 2.

Caso os critérios 1, 2 e 3 estiverem presentes, a sarcopenia é considerada grave.

1. Diminuição da Força muscular

2. Diminuição da quantidade ou qualidade muscular

3. Diminuição da Performance Física

Adaptado de (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Cruz-Jentoft *et al.*, 2014, utilizaram os critérios do EWGSOP em indivíduos acima de 50 anos de idade, e estimaram a prevalência de sarcopenia em 1 a 29% na comunidade, 14 a 33% em indivíduos institucionalizados e 10% em pacientes com internamento hospitalar agudo. Essa variação foi atribuída as diferenças intrínsecas entre as populações avaliadas e aos diferentes critérios diagnósticos utilizados.

Desde a publicação da diretriz do EWGSOP em 2010, outras sociedades internacionais publicaram consensos clínicos para o diagnóstico de sarcopenia, baseadas nos mesmos parâmetros de alterações de qualidade/quantidade, força e performance muscular (MUSCARITOLI *et al.*, 2009; FIELDING *et al.*, 2012; STUDENSKI *et al.*, 2014; CEDERHOLM *et al.*, 2017; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010, 2019). As diretrizes diagnósticas para sarcopenia estão resumidas na tabela 6.

Tabela 6 - Diretrizes diagnósticas para Sarcopenia

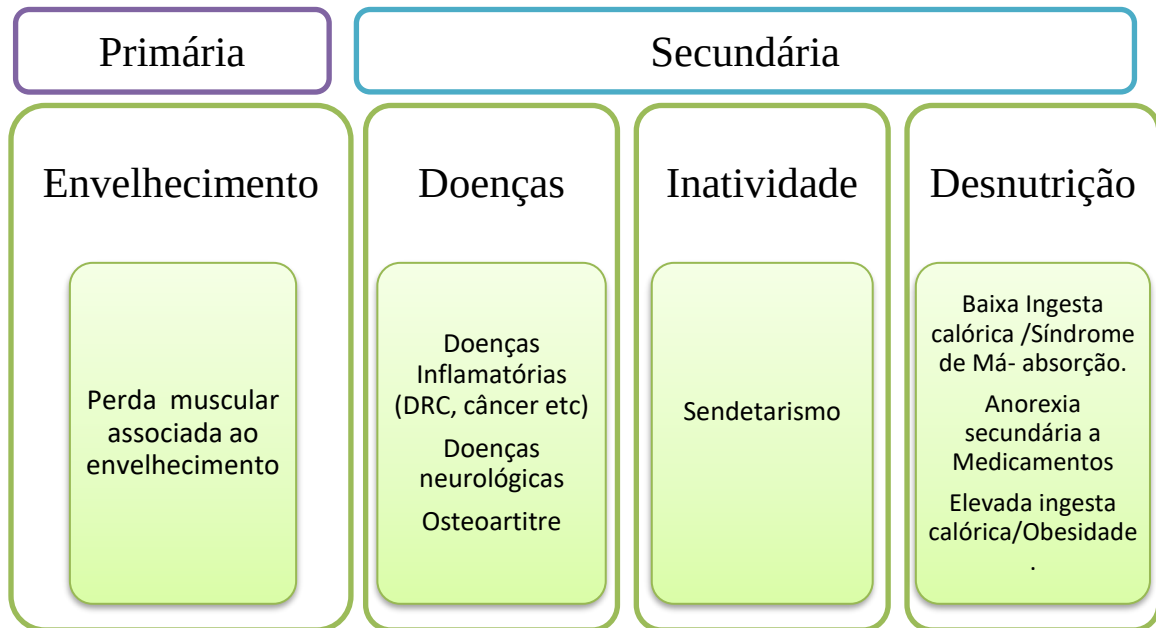
Grupo de Estudo	Método de		Critérios	
	Avaliação da MM	Massa muscular	Força muscular	Performance física
European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)	DEXA ou BIA	MMA/Altura ² : <7kg/m ² homens <5,5kg/m ² mulheres	HGST: <27kg homens <16kg mulheres CST: >15segundos	TCR 4m <0,8m/s PCPF ≤8 score TLA ≥20s TC 400m ≥6 minutos ou não completado
International Working Group on Sarcopenia (IWGS)	DEXA	MMA/Altura ² Homens <7,23kg/m ² Mulheres <5,67kg/m ²	Não avaliada	TCR <1m/s
Foundation of NIH Sarcopenia Project (FNIHSP)	DEXA	MMA/IMC ² <0,798 homens <0,512 mulheres	HGST <26kg homens <16kg mulheres	Não avaliado
European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)	BIA, DEXA, TC	MMA/Altura ² <7,26kg/m ² homens <5,5kg/m ²	HGST <30kg homens <20kg mulheres	TCR 4m <0,8m/s ou <1m/s Ou redução de performance muscular em quaisquer outros testes funcionais estabelecido para população geriátrica

MM (Massa Muscular), DP (Desvio-padrão), TPM (Teste de preensão da Mão) DEXA (Densitometria de Absorção de Raio-x de Dupla Energia), BIA (Bioimpedância Elétrica), TC (Tomografia Computadorizada), MMA (Massa Muscular Apendicular), TCR 4 min (Teste caminhada Rápida de 4 minutos), TC 400m (Teste de Caminhada de 400 metros), Prova Curta de Performance Física (PCPF), TLA (Teste de Levantar e andar). Adaptado (GUGLIELMI *et al.*, 2016; FUGGLE *et al.*, 2018)

Originalmente atribuída aos mecanismos do envelhecimento nos idosos (KELLER; ENGELHARDT, 2013), a sarcopenia pode se instalar em qualquer idade (BROOK *et al.*, 2016) e está associada a numerosas doenças crônicas (ZHOU *et al.*, 2018; DUNNE *et al.*, 2019).

Deste modo, do ponto de vista fisiopatológico, o EWGSOP 2019 classificou a sarcopenia em primária, quando relacionada ao envelhecimento, ou secundária, quando associada a desnutrição, inatividade física e doenças inflamatórias como DRC, como é mostrado no Quadro 2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Quadro 2 - Classificação fisiopatológica da Sarcopenia. Adaptado (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).



Na fisiopatologia da sarcopenia primária o termo “resistência anabólica” define a incapacidade do idoso em aumentar a síntese proteica muscular de forma adequada quando submetido a um estímulo anabólico como ingestá de proteína e exercício físico. A inatividade física, a inflamação crônica e a resistência à insulina, estão entre as principais causas etiológicas de resistência anabólica nessa população (CLEASBY; JAMIESON; ATHERTON, 2016; MORTON *et al.*, 2018b). Do ponto de vista molecular, a resistência anabólica relacionada ao envelhecimento é decorrente de uma sinalização defeituosa da via Akt/m-TOR no miócito, promovendo um desequilíbrio no turnover proteico na musculatura esquelética e o aparecimento de sarcopenia nesses indivíduos (ENDO; NOURMAHNAD; SINHA, 2020).

2.2.3 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS MUSCULARES (FORÇA, MASSA MUSCULAR E PERFORMANCE)

A força muscular pode ser definida como a tensão máxima gerada por um único músculo ou por um grupo de músculos correlatos para vencer uma resistência. A força pode ser avaliada de forma concêntrica (quando há um encurtamento das fibras musculares), excêntrica (quando

há afastamentos das fibras musculares), e isométrica (quando é mantida uma tensão contínua sobre as fibras) (MCARDLE W. D.; KATCH F. I.; KATCH V. L., 2016).

O EWGSOP 2019 e o Foundation of NIH Sarcopenia Project (FNIHSP) estabeleceram os critérios para mensuração de força muscular a partir de dois testes principais. O teste de preensão da mão (*Handgrip Strenght Test*), avalia os membros superiores, e o teste de sentar e levantar da cadeira (*Chair Stand Test*), avalia a força nos membros inferiores, como mostra a figura 6 (STUDENSKI *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

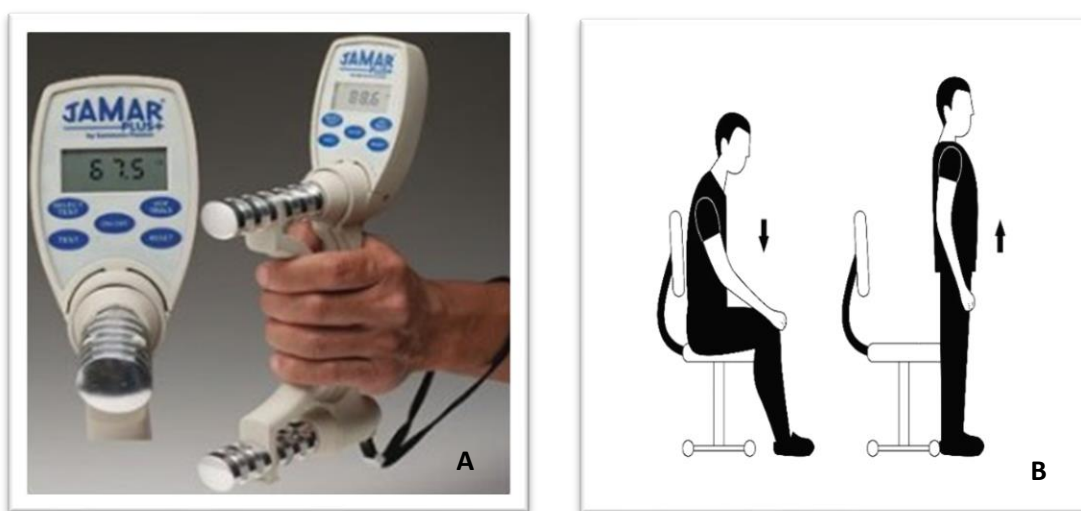


Figura 6 - A) Handgrip Strenght Test (Jamar dinamômetro); B) Chair Stand Test.

Fonte: <https://medicalimportsusa.com/produto/jamar-plus-dinamometro-digital-hidraulico.html/>
<https://sites.duke.edu/centerforaging/claude-d-pepper-older-americans-independence-center/cores/physical-measures-core-pmc/functional-assessment-measures/>. Acesso em 15/10/2020

O *Handgrip Strenght Test* (HGST) ou teste de preensão de mão avalia a força isométrica e é realizado com a utilização de dinamômetro manual calibrado e validado para a população estudada (ROBERTS *et al.*, 2011; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). A diminuição da força muscular no HGST tem valor prognóstico e se correlacionou com maior morbidade e mortalidade em diversos estudos (CHANG *et al.*, 2011a; OLIVEIRA; BUFARAH; BALBI, 2018; SOYSAL *et al.*, 2020).

De fácil execução na prática clínica, o *Chair Stand Test* (CST) ou Teste de Levantar da Cadeira (TLC) avalia a força da musculatura dos membros inferiores. Durante o teste o paciente é orientado a levantar e se sentar numa cadeira 5 vezes, sem a ajuda das mãos. Outro formato do teste avalia a quantidade de execuções de sentar e levantar num período de 30 segundos (ABE *et al.*, 2016). Os valores de referência do HGST e do CST para diagnóstico de sarcopenia em homens e mulheres na tabela 6.

Segundo as atuais diretrizes para o diagnóstico da sarcopenia, a massa muscular de um indivíduo pode ser avaliada de forma qualitativa ou quantitativa (CRUZ-JENTOFT *et al.*,

2019). A quantidade de MM pode ser avaliada de 3 diferentes formas: 1) Massa muscular total ou apendicular (somatório dos 4 membros) ajustada pela altura, peso ou IMC; 2) Quantidade total de massa muscular corporal ou apendicular (somatório dos 4 membros), 3) Área de secção-transversal de um grupo muscular específico ou área do corpo (MUSCARITOLI 2009; FIELDING *et al.*, 2012; STUDENSKI *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Os métodos diagnósticos recomendados para mensuração da quantidade e ou qualidade da massa muscular incluem Ressonância Nuclear Magnética (RNM), Tomografia Computadorizada (TC), DEXA, BIA, métodos antropométricos, e Ultrassonografia (USG). Cada um desses métodos tem vantagens e desvantagens na prática clínica, como mostra a tabela 7 (GUGLIELMI *et al.*, 2016; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; SABATINO *et al.*, 2020b).

A RNM e a TC são considerados os métodos não-invasivos padrão-ouro na avaliação da massa muscular. Possuem alta acurácia, reprodutibilidade e resolução. A RNM é o método que melhor distingue os tecidos corporais e que melhor avalia a qualidade muscular, definida pelo grau de infiltração gordurosa no músculo (GUGLIELMI *et al.*, 2016). Suas limitações na prática clínica são a baixa disponibilidade e falta de padronização dos valores de referência para avaliação da massa muscular (BEAUDART *et al.*, 2016; GUGLIELMI *et al.*, 2016).

Tabela 7 - Principais métodos utilizados para o diagnóstico da Sarcopenia

DEXA	<u>Vantagens</u>
	• Alta precisão e reprodutibilidade • Rápido e não invasivo • Boa disponibilidade • Baixa exposição à radiação • Capaz de diferenciar gordura corporal, massa magra e conteúdo mineral do corpo • Possibilidade de obtenção de medidas regionais (por exemplo, massa muscular apendicular)
	<u>Desvantagens</u>
	• Variabilidade dos procedimentos de calibração do instrumento • Requer experiência e habilidades técnicas específicas do operador • Contraindicado na gravidez • A espessura corporal e o estado de hidratação podem influenciar as medições • Incapacidade de discriminar os diferentes tipos de gordura (visceral, subcutânea e intramuscular) • Estado de hidratação dos pacientes pode influenciar os resultados

BIA	<u>Vantagens</u> • Rápido e não invasivo • Boa disponibilidade • Sem exposição à radiação • Fácil de usar <u>Desvantagens</u> • Resultados com base em equações de regressão específicas da população, nem sempre disponíveis • Estado de hidratação do paciente, posicionamento dos eletrodos e outras variáveis podem alterar os resultados
TC	<u>Vantagens</u> • Alta precisão e reprodutibilidade • Alta resolução de imagem • Capaz de discriminar os diferentes tecidos a nível anatômico, estimando também o grau de infiltração de gordura no músculo <u>Desvantagens</u> • Requer habilidades técnicas específicas e experiência do operador • Alto custo • Elevada exposição à radiação • Nem sempre disponível • Requer cooperação do paciente durante execução
RNM	<u>Vantagens</u> • Alta precisão e reprodutibilidade • Alta resolução de imagem • Técnica mais precisa capaz de discriminar os diferentes tecidos a nível anatômico • Estimativa mais precisa do grau de infiltração de gordura no músculo <u>Desvantagens</u> • Requer habilidades técnicas específicas e experiência do operador • Alto custo • Pouco disponível • Requer cooperação do paciente durante execução
USG	<u>Vantagens</u> • Rápido e não invasivo • Boa disponibilidade • Sem exposição à radiação • Capaz de estimar o grau de infiltração de gordura no músculo • Baixo custo <u>Desvantagens</u> • Requer habilidades técnicas específicas e experiência do operador • Requer alta adesão do paciente

-
- Baixa reprodutibilidade (resultados dependentes do operador)
 - A experiência na avaliação da composição corporal ainda é limitada
-

Antropometria

Vantagens

- Rápido e não invasivo
- Facilmente obtido
- Barato

Desvantagens

- Baixa reprodutibilidade e vulnerabilidade a erros
 - Ausência de valores de referência consistentes
 - Não avalia todos os compartimentos corporais
-

(DEXA) Densitometria de Absorção de Raio-x de Dupla Energia, (BIA) Bioimpedância Elétrica, (TC) Tomografia Computadorizada, (RNM) Ressonância Nuclear Magnética e (USG) Ultrassonografia (USG). Adaptado de (GUGLIELMI *et al.*, 2016)

A DEXA é um método rápido, não-invasivo, de alta precisão, e considerado o exame padrão-ouro de avaliação de composição corporal na prática clínica (STUDENSKI *et al.*, 2014). Ela utiliza a emissão de raio-x para mensurar a quantidade de massa mineral óssea, massa magra corporal e massa muscular apendicular, seja localizada ou de corpo inteiro (GUGLIELMI *et al.*, 2016).

Devido a influência do tamanho corporal na avaliação da massa muscular, os resultados obtidos com a DEXA devem ser fornecidos como índice de massa muscular. O índice é obtido dividindo-se os valores obtidos de massa magra corporal, massa muscular total e massa muscular apendicular pelo IMC, peso corporal ou pela altura ao quadrado (KIM *et al.*, 2016). O cálculo desses índices é utilizado no diagnóstico de sarcopenia a partir de valores de referência estabelecidos (FIELDING *et al.*, 2012; STUDENSKI *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019).

A Bioimpedância Elétrica (BIA) é um método simples e validado em diversos estudos para avaliação da composição corporal (JOHANSEN; LEE, 2015; GONZALEZ; HEYMS, 2017; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). A BIA é utilizada para estimar massa livre de gordura, massa muscular corporal e massa muscular apendicular de forma indireta. Ela utiliza a passagem de uma corrente elétrica para calcular a condutividade corporal e os valores obtidos são aplicados a equações validadas pela DEXA em populações específicas (GONZALEZ; HEYMS, 2017; SERGI *et al.*, 2017; SABATINO *et al.*, 2020b).

Os resultados encontrados de massa muscular e massa muscular apendicular na BIA devem ser ajustados dividindo-se pela Altura ao quadrado, IMC ou pelo peso (KIM; JANG; LIM, 2016; GONZALEZ; HEYMS, 2017). Apesar de ser método rápido e reprodutível, a

bioimpedância sofre influência de fatores como estado de hidratação corporal e posição dos eletrodos durante o exame (GUGLIELMI *et al.*, 2016). A medida do ângulo de fase (AF), gerado pela BIA, mede a integridade celular e saúde tecidual. O AF tem valor prognóstico e pode ser utilizado como parâmetro de avaliação da qualidade muscular (HEYMSFIELD *et al.*, 2015; BANSAL *et al.*, 2018)

As medidas antropométricas (MA), como circunferência de antebraço e panturrilha, não são métodos eficazes em avaliar a massa muscular mas possuem valor prognóstico e podem ser utilizados quando outros testes não estiverem disponíveis (PEREIRA *et al.*, 2015; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

O Ultrassom (USG) corporal tem validação e pode ser utilizado para avaliar tanto a quantidade de massa muscular corporal, avaliando a área de corte-transversal do músculo, como a qualidade, através de parâmetros de ecogenicidade que inferem infiltração gordurosa no músculo (PERKISAS *et al.*, 2018; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). É um método não-invasivo e rápido, mas os resultados fornecidos são operador-dependente (BEAUDART *et al.*, 2017).

Com relação a avaliação da Performance Física (PF) dos pacientes com suspeita de sarcopenia, a diretriz da World Health Organization Integrated Care for Older People definiu PF como “uma medida objetiva da função global do corpo relacionada à mobilidade” e determina a capacidade de um indivíduo de realizar suas atividades diárias (ALBANESE E *et al.*, 2017). Por isso a avaliação envolve, além das medidas de função muscular, outros órgãos e sistemas como o neurológico (ao avaliar equilíbrio), o ósseo e o cardiovascular (BEAUDART *et al.*, 2019). O EWGSOP 2019 definiu que as alterações da PF seriam indicativos de sarcopenia grave e definiu os testes clínicos a serem utilizados com essa finalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), e que estão descritos abaixo:

O Teste de Caminhada Rápida (TCR) ou *Gait Speed Test (GST)* compreende os de curta distância (2.4m, 4m, 6m e 10 metros) e os de longa distância (teste de caminhada de 400m e teste de caminhada de 6 minutos). Na prática clínica o TCR de 4 metros é o mais utilizado (BEAUDART *et al.*, 2016). A velocidade de caminhada é medida por um cronômetro ou por um instrumento eletrônico capaz de medir o tempo de percurso. O TCR é de fácil execução, validado na prática clínica e se correlacionou com pior desfecho clínico e mortalidade em diversos estudos (VERONESE *et al.*, 2016; MAKIZAKO *et al.*, 2017; VALENZUELA *et al.*, 2019a;). O EWGSOP 2019 classifica a velocidade $< 0,8\text{m/s}$ no TCR de 4 minutos, e a incapacidade de completar ou tempo maior que 6 minutos na execução do TCR de 400m, como indicativos de baixa PF (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Short Physical Performance Battery (SPPB) que é o teste mais utilizado nos estudos clínicos (BEAUDART *et al.*, 2019). Ele é uma composição de testes TCR, teste de equilíbrio e TLC que juntos avaliam a performance funcional dos membros inferiores mediante pontuação. O EWGSOP 2019 adotou uma pontuação ≤ 8 pontos como valor de referência para determinar baixa PF (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). O SPPB tem valor prognóstico e pontuações ≤ 6 se correlacionam com aumento de mortalidade (PAVASINI *et al.*, 2016).

Timed-Get-Up-and-Go Test (TUG): que avalia marcha e equilíbrio dinâmico do paciente. O indivíduo é comandado a se levantar de uma cadeira, andar 3 m, dar a volta e retornar para sentar-se. O tempo de execução é monitorado em duas ocasiões e a média é calculada (BEAUDART *et al.*, 2019). O EWGSOP 2019 adotou que o TUG > 20 segundos como baixa PF (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019)

Na figura 7 o fluxograma de avaliação de um paciente com suspeita de sarcopenia.

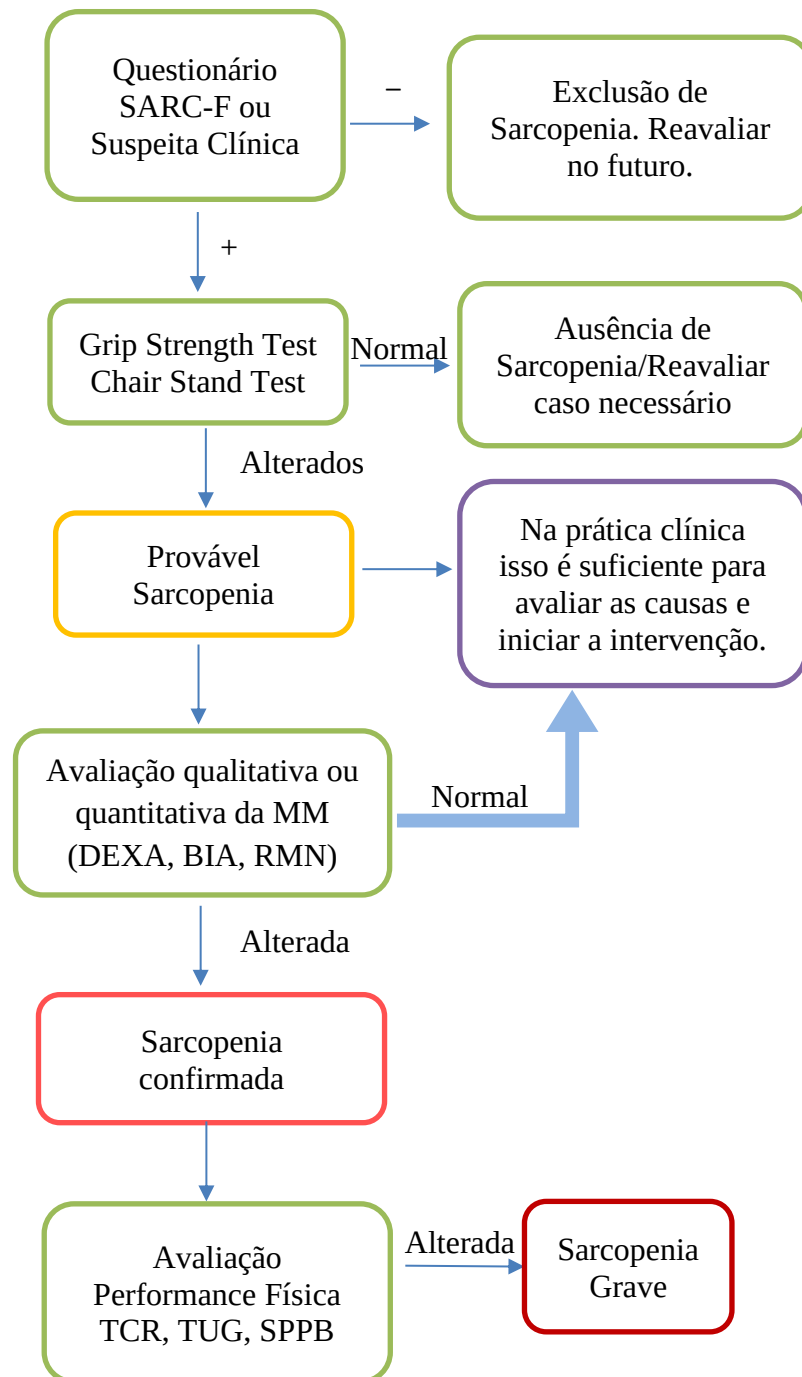


Figura 7 - Fluxograma diagnóstico de sarcopenia. Adaptado (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019)

2.3 SARCOPENIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.3.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A sarcopenia urêmica é o termo empregado para definir a sarcopenia secundária à DRC (FAHAL, 2014; NISHI *et al.*, 2020). Nessa população, a sarcopenia se associa com piores desfechos clínicos e pior qualidade de vida, maior risco de depressão e fraturas, complicações cardiovasculares, DPC, síndrome da fragilidade, aumento de hospitalizações e de mortalidade, tanto nos pacientes com DRC em tratamento conservador, quanto naqueles em TRS ou transplantados renais (PEREIRA *et al.*, 2015; STENVINKEL *et al.*, 2016; ANDROGA *et al.*, 2017; YANISHI *et al.*, 2017; ZIOLKOWSKI *et al.*, 2018; VALENZUELA *et al.*, 2019, GANDOLFINI *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a diminuição da força muscular, de forma isolada ou associada a diminuição da massa muscular, está relacionada a maior mortalidade nos pacientes com DRCTC ou Terapia Renal Substitutiva (CHANG *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Existe uma correlação entre diminuição da TFG e do estágio de DRC com a prevalência de sarcopenia. Zhou *et al.*, 2018, em estudo transversal que avaliaram 148 pacientes com DRC estágio G3-5, demonstraram associação entre TFG e diminuição de massa magra, massa muscular, massa muscular apendicular e índice de massa muscular apendicular. Além disso, a prevalência de sarcopenia foi maior nos homens que nas mulheres (16% x 8% respectivamente) (ZHOU *et al.*, 2018). Moon *et al.*, 2015, em estudo populacional que analisaram 11.625 indivíduos, demonstraram que à medida que o estágio da DRC avança há um aumento da prevalência de sarcopenia mesmo nos estágios iniciais, G1-2. De forma semelhante, nos estágios mais avançados G3-5, a prevalência de sarcopenia foi maior nos homens que nas mulheres (18,1% x 12,6%, respectivamente) (MOON *et al.*, 2015).

Roshanravan *et al.*, 2015 avaliaram a associação em o Clearance de Creatinina com volume, performance e força muscular, em uma coorte de 826 pacientes idosos num seguimento de 7 anos. O estudo demonstrou que, nos indivíduos com Clcreatinina < 60ml/min/1.73m², a diminuição de 10ml/min/1.73m² de clearance se correlacionou com diminuição da massa muscular, da performance e força muscular nos membros inferiores (ROSHANRAVAN *et al.*, 2015).

Além disso, a prevalência da sarcopenia nos pacientes com DRCTC é variável e depende da diretriz diagnóstica utilizada no estudo bem como dos métodos de avaliação de massa e força muscular empregados (SABATINO *et al.*, 2020a). Utilizando os critérios EWGSOP 2010, Pereira *et al.*, 2015 avaliaram força muscular, pelo *Hand Grip Strenght Test*,

e massa muscular em 287 pacientes de 18 a 80 anos de idade, estágios G3-5. A prevalência de sarcopenia neste estudo variou de acordo com o método empregado para avaliar a massa muscular, sendo de 9,8%, 9,4% e 5,9% quando foi utilizado a circunferência de antebraço, escore de avaliação subjetiva global e Bioimpedância Elétrica respectivamente (PEREIRA *et al.*, 2015).

Souza *et al.*, 2017 avaliando a força muscular pelo *HGST* e a massa muscular pela DEXA numa amostra de 100 pacientes maiores de 18 anos, estágios G3-G5, encontraram uma prevalência de sarcopenia que variou de 11,9% e 28,7% ao utilizar os critérios do EWGSOP 2010 e do FNIH Sarcopenia Project respectivamente (SOUZA *et al.*, 2017).

Vettoretti *et al.*, 2019 utilizando os critérios da EWGSOP 2019, avaliou 113 pacientes idosos (≥ 65 anos) estágios G3b-5, para força muscular pelo *HGST*, massa muscular pela circunferência de antebraço, e teste de caminhada rápida. A prevalência de sarcopenia encontrada utilizando esses critérios foi de 24% (VETTORETTI ET *et al.*, 2019).

2.3.2 FISIOPATOLOGIA

Do ponto de vista fisiopatológico a sarcopenia urêmica é mais prevalente e tem particularidades que a diferem da sarcopenia relacionada ao envelhecimento. Enquanto na primeira o processo de proteólise muscular é intenso e agressivo, caracterizando a DRC como um estado de catabolismo crônico (WATANABE *et al.*, 2019), na segunda as alterações musculares se manifestam num ritmo mais contínuo, constante e após a 4ª década de vida. (SABATINO *et al.*, 2020). Adey *et al.*, 2020, avaliaram o TPM de 12 pacientes com DRCTC (G3-5) em comparação com 10 indivíduos saudáveis, e concluíram que os primeiros tinham uma taxa 27% menor de síntese de proteínas musculares mistas e 37% menor de síntese de miosina (ADEY *et al.*, 2020).

Além disso, do ponto de vista ultra-estrutural, na Doença Renal Crônica ocorre uma diminuição das fibras musculares tipo I (de contração lenta) e tipo II (de contração rápida), além de diminuição do número de mitocôndrias e das enzimas mitocondriais, como o Coativador Gama do Receptor Ativado de Proliferação do Peroxissoma (PGC-1alfa), demonstrado em biópsias musculares (WANG; MITCH, 2014; FAHAL, 2014; WATANABE *et al.*, 2019; ORTIZ; SANCHEZ-NIÑO, 2019). As diferenças fisiopatológicas entre a sarcopenia urêmica e relacionada ao envelhecimento estão listadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Diferenças fisiopatológicas da Sarcopenia relacionada a DRC e ao Envelhecimento

Critérios Avaliados	Sarcopenia relacionada à DRC	Sarcopenia relacionada ao envelhecimento
Degradação de proteína muscular	Aumentada	Sem mudança
Síntese de proteína muscular	Diminuída	Diminuída
Gasto de energia em repouso	Aumentado/Inalterado	Inalterado
Inflamação	Aumentada	Aumentada ou Inalterada
Resistência à insulina	Presente	Presente
Gordura corporal	Inalterada, aumentada ou diminuída	Normalmente aumentada
Alteração da fibra muscular	Atrofia nas fibras do tipo I e II	Perda preferencial das fibras do tipo II

DRC (Doença Renal Crônica). Adaptado (SABATINO *et al.*, 2020).

A etiologia da sarcopenia urêmica é multifatorial e envolve mecanismos capazes de promover aumento da degradação proteica muscular, diminuição da sua síntese ou incapacidade de produzir novas fibras musculares (WANG; MITCH, 2014). No estado urêmico, o aumento do stress oxidativo, inflamação crônica, toxinas urêmicas, paratormônio, níveis de angiotensina 2, acidose metabólica, deficiência dos hormônios anabólicos (IGF-1 e Testosterona, vitamina D), resistência à insulina e disbiose intestinal induzem a expressão dos Atrogenes (Atrogina-1, Fator 1 do Anel Muscular (MURF-1) que aumentam a degradação da proteína muscular pela ativação do UPS e dos mecanismos de autofagia.

Além disso as alterações decorrentes da uremia promovem desregulação na quantidade e função das células satélites e da via IGF1-Akt/m-TOR, ocasionando diminuição da síntese proteica e da geração de novas fibras musculares (FAHAL *et al.*, 2014; WANG; MITCH, 2014; WATANABE *et al.*, 2019). Os fatores etiológicos da sarcopenia urêmica estão listados na figura 8.

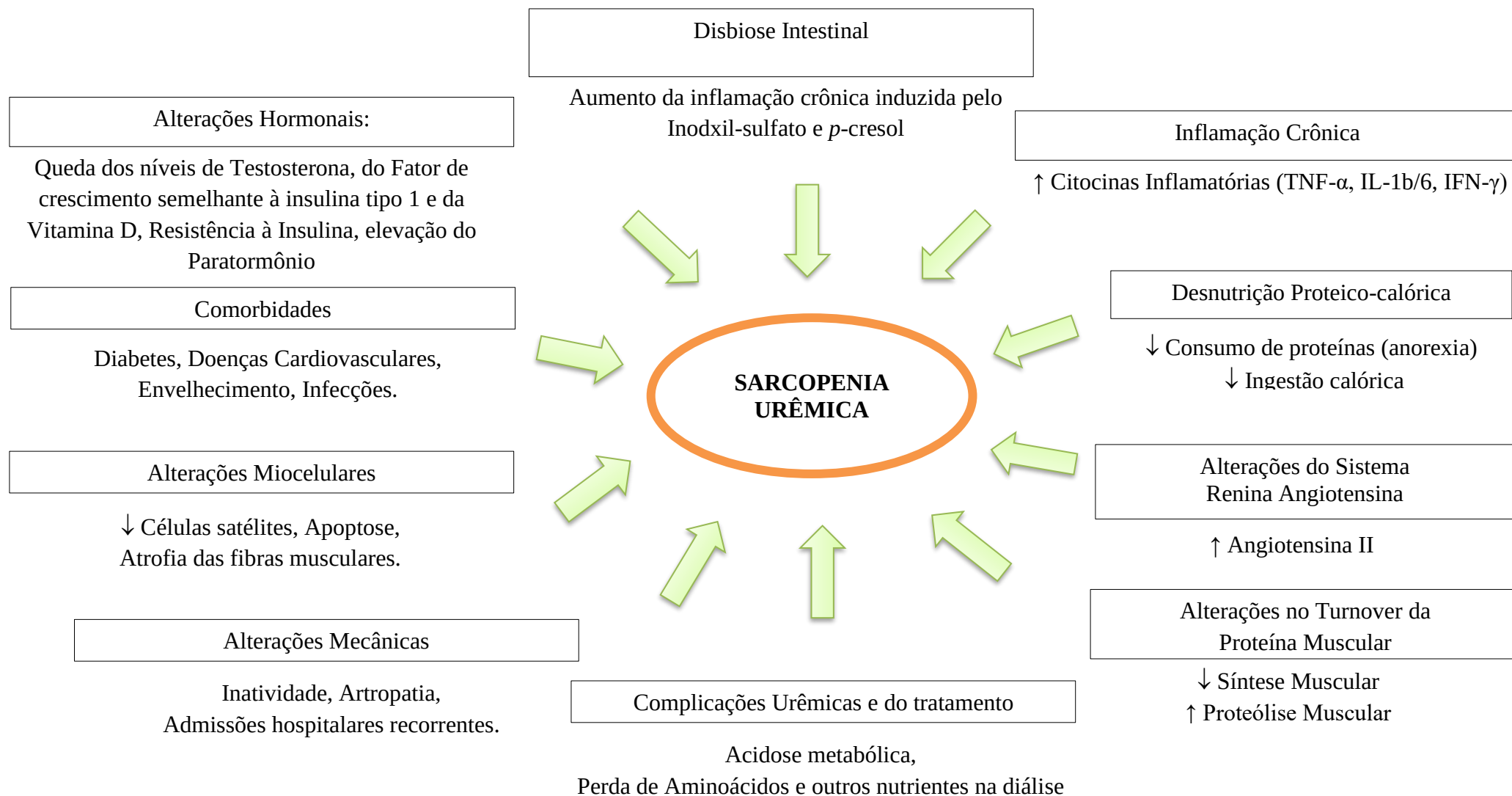


Figura 8 - Fatores etiológicos da sarcopenia urêmica. Adaptado (FAHAL, 2014; NOCE *et al.*, 2021; SABATINO *et al.*, 2020)

A inflamação sistêmica crônica, tem papel preponderante no desenvolvimento da DPC e sarcopenia nos pacientes com DRC por diversos mecanismos (AKCHURIN; KASKEL, 2015; SABATINO *et al.*, 2020a). Na musculatura esquelética o aumento das citocinas inflamatórias, em especial IL-6 e TNF- α promove, via Stat3, ativação de atrogenes (Atrogina-1 e MURF-1) e desregulação da sinalização IGF-1/Akt/m-TOR. Além disso, há um aumento da expressão da miostatina nesses pacientes, causada pela inflamação crônica e stress oxidativo aumentados, e pela inatividade física. A miostatina, promove aumento da proteólise no miócito pela ativação de atrogenes, inibição da via Akt/M-TOR e disfunção das células satélites (WATANABE *et al.*, 2019; MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020; BATAILLE *et al.*, 2020). Em conjunto esses fatores são capazes de promover atrofia muscular e sarcopenia na população com DRC (WANG; MITCH, 2014; WATANABE; ENOKI; MARUYAMA, 2019; MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020).

A acidose metabólica, comum na DRC, interfere de forma significativa no metabolismo proteico muscular (WEBSTER *et al.*, 2017). Ela ativa a via intracelular da caspase 3 que por sua vez estimula o sistema UPS, promovendo degradação proteica. Além disso, a acidose metabólica promove resistência à insulina e desregulação da via do IGF-1/Akt/m-TOR (GH) diminuindo a síntese de proteína muscular (COPUR *et al.*, 2020; FAHAL, 2014a; SABATINO *et al.*, 2020a). A correção da acidose com suplementação de bicarbonato de sódio e dietas alcalinizantes demonstraram melhorar a massa muscular, a massa óssea, a inflamação e a resistência à insulina nos pacientes com DRC (COPUR *et al.*, 2020).

A diminuição ou resistência a ação dos hormônios anabólicos, como testosterona, GH, insulina e vitamina D, são frequentes na DRC (KUCZERA; ADAMCZAK; WIECEK, 2015). Nos homens, a testosterona aumenta síntese proteica e atividade das células satélites colaborando com a manutenção da massa muscular (ROSA-CALDWELL; GREENE, 2019). A deficiência da testosterona, conhecida como hipogonadismo, é comum na população masculina com DRC e tem como causa disfunção do eixo-hipotalâmico-hipofisário-testicular e o aumento dos níveis de prolactina (DHINDSA *et al.*, 2015). O hipogonadismo está associada e elevação de marcadores inflamatórios, pior performance física e menor massa muscular nessa população (COBO *et al.*, 2017).

A vitamina D exerce funções importante para a saúde da musculatura esquelética modulando a miostatina, a função mitocondrial, a sinalização da insulina e a síntese proteica (DOMINGUES-FARIA; BOIRIE; WALRAND, 2017), prevenindo quedas e atrofia muscular (MATHEUS *et al.*, 2019; MONTENEGRO *et al.*, 2019). Sua deficiência é comum nos pacientes com DRC e se associa com diminuição do número de fibras musculares tipo 2,

resistência à insulina e diminuição da sinalização da via da Akt/M-TOR, maior risco de quedas e fraturas (MOLINA *et al.*, 2017; SABATINO *et al.*, 2020). A DRC é caracterizada por resistência ao GH e pela elevação da proteína carreadora do IGF-1, a IGFBP3. O aumento da IGFBP3 é proporcional ao grau de disfunção renal, e acarreta diminuição da fração livre do IGF-1, hormônio responsável pela ativação de células satélites e da via IGF-1/Akt/m-TOR. Essa alteração favorece o aumento do turnover proteico no miócito e perda de massa muscular (KUCZERA; ADAMCZAK; WIECEK, 2015; GU *et al.*, 2018). A resistência à insulina é frequente na população com DRC e se associa de forma linear com a piora da função renal (CARRÉ; CHARLES, 2019). Na massa muscular ela se relaciona com desregulação da captação da glicose pelo miócito, com defeitos na sinalização da via Insulina/Akt/m-TOR, aumenta a atividade do Sistema-Ubiquitina-Proteossoma e ativação de atrogenes promovendo atrofia muscular. Além disso, a resistência à insulina desregula o metabolismo da glicose e sua captação pela fibra muscular esquelética, promovendo o aparecimento da chamada miopatia urêmica. (FAHAL, 2014a; SOUZA *et al.*, 2015a).

A angiotensina 2 (ATII) tem importante papel regulador no metabolismo proteico do miócito mediada pela expressão, no músculo, dos seus receptores tipo 1 (ATR-1), tipo 2 (ATR-2) e Mas (Mas-R). A ativação do receptores ATR-1 pela ATII, desencadeia mecanimos pró-inflamatórios e pró-atróficos na fibra muscular, enquanto a ativação dos ATR-2 e MasR tem o efeito contrário, inibindo a inflamação e a atrofia muscular. (POWERS *et al.*, 2018; GONZALEZ *et al.*, 2020). Nos pacientes com DRC os níveis de angiotensina 2 são duas a cinco vezes maiores que população geral. Esse aumento implica na perda de massa muscular, sarcopenia e caquexia em pacientes com DRC, insuficiência cardíaca e acamados (YOSHIDA *et al.*, 2013; DELAFONTAINE; YOSHIDA, 2016) e estudos experimentais, com infusão da ATII, demonstraram aumento da proteólise muscular em ratos (DELAFONTAINE; YOSHIDA, 2016).

Os mecanismos que promovem aumento do catabolismo muscular mediado pela ATII estão relacionados com elevação de marcadores inflamatórios, em especial dos níveis de IL-6, e do estresse oxidativo, aumento da expressão de miostatina e dos glicocorticóides, diminuição dos níveis de IGF-1 e redução do apetite por meio da ação da ATII no hipotálamo. Em conjunto, esses fatores desencadeiam ativação das vias intracelulares de degradação, por meio dos atrogenes, e bloqueio de síntese proteica no miócito, gerando atrofia muscular, como mostra a figura 9 (ZHANG *et al.*, 2009; FAHAL, 2014b; SOUZA *et al.*, 2015b; DELAFONTAINE; YOSHIDA, 2016; POWERS *et al.*, 2018).

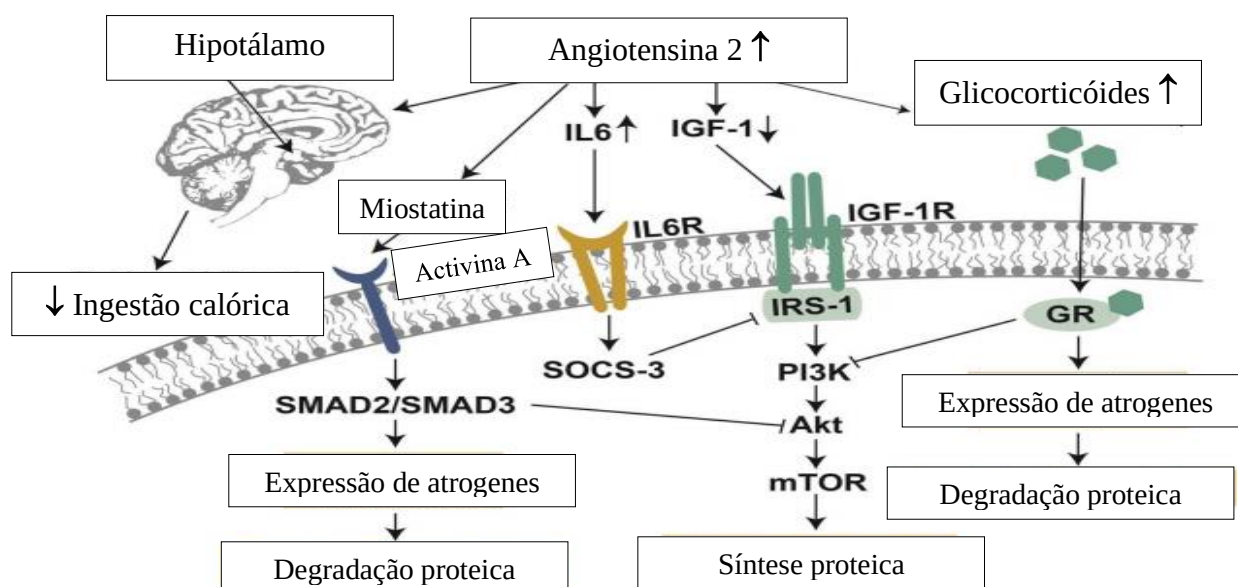


Figura 9 - Mecanismos e vias de sinalização ativadas pela Angiotensina 2 na atrofia muscular em pacientes com Doença Renal Crônica. IL-6 (interleucina 6), IGF-1(fator de crescimento insulínico tipo 1), IGF-1R e IGF-1 (receptores), GR (receptor de glicocorticoides), PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), Akt (proteína quinase serina/treonina), mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), SOCS-3 (supressor de sinalização de citocinas 3). Adaptado de (POWERS *et al.*, 2018).

2.3.3 TRATAMENTO

O tratamento da sarcopenia urêmica envolve a combinação de intervenções nutricionais e farmacológicas, e treinamento físico (FAHAL, 2014b; WATANABE; ENOKI; MARUYAMA, 2019; NISHI *et al.*, 2020; SABATINO *et al.*, 2020a).

O acompanhamento nutricional, como monitoramento da ingesta de proteínas e aporte calórico, é fundamental na prevenção e tratamento da sarcopenia na DRC. Na sarcopenia relacionada ao envelhecimento as evidências apontam que uma ingesta proteica menor que 1g/kg/dia está associada a perda de massa muscular, dessa forma a recomendação atual é de 1 a 1,2g/kg/dia de proteína, podendo chegar a 1,5g/kg/dia em situações de agudização ou doença crônica na população idosa (KERKSICK *et al.*, 2018; VERLAAN *et al.*, 2018; GANAPATHY; NIEVES, 2020).

Diferentemente, nos pacientes com DRCTC, a restrição da ingesta de proteínas é uma estratégia que tem por objetivos minimizar a toxicidade urêmica, evitar a desnutrição e retardar a progressão da doença renal, e a recente diretriz do Kidney Disease Quality Initiative-National Kidney Foundation (KDOQI-NKF) recomenda 0,6 a 0,8g/kg/dia de ingesta proteica e 30kcal/kg/dia de ingesta energética nessa população (IKZLER TA *et al.*, 2020). Essa restrição

de ingesta proteica pode aumentar o risco de aparecimento de DPC e sarcopenia, em especial nos pacientes idosos, para o qual a diretriz não forneceu recomendações específicas (CARRERO *et al.*, 2013a; VETTORETTI *et al.*, 2019a; NISHI *et al.*, 2020;).

Na prática clínica, o paciente deve ser avaliado para má-aderência à dieta e para sinais que apontem presença de desnutrição, DPC ou sarcopenia. Em caso positivo o esquema dietético deve ser ajustado, com aumento de aporte proteico para 0,8 a 1g/kg/dia e manutenção do aporte energético em 30kcal/kg/dia, de modo a recuperar a massa muscular perdida e o estado nutricional do indivíduo (SABATINO *et al.*, 2020a).

A suplementação de aminoácidos essenciais e keto-ácidos, associados a dietas de baixa e muito baixa proteína (0,6g e 0,4g/kg/dia respectivamente), é outra estratégia utilizada para retardar a progressão da DRC para DRCT. Ela se mostrou uma alternativa segura para manter o balanço nitrogenado e a composição corporal nos pacientes com DRCTC em alguns estudos, e pode ser uma alternativa segura nos pacientes com DRC estágios G4-5 (GARIBOTTO *et al.*, 2018; KOPPE; DE OLIVEIRA; FOUQUE, 2019; NOCE *et al.*, 2021).

Diversos estudos já demonstraram que a combinação de treino e nutrição são capazes de melhorar não apenas a massa muscular, a força muscular e a performance física, como também parâmetros metabólicos como resistência à insulina e inflamação sistêmica no idoso (MURTON, 2015; BEAUDART *et al.*, 2017; LOPEZ *et al.*, 2018; MORTON *et al.*, 2018; GANAPATHY; NIEVES, 2020; ATHERTON *et al.*, 2020).

Na população com DRC diversos estudos randomizados já demonstraram os benefícios do treino resistido e do aeróbico na melhora dos parâmetros de força, massa e performance muscular, tanto da DRCTC quando nos pacientes em TRS (ROSHANRAVAN; GAMBOA; WILUND, 2017; WATSON *et al.*, 2018; MOLSTED; BJØRKMAN; LUNDSTRØM, 2019).

Watson *et al.*, 2018 avaliaram os efeitos do exercício aeróbico isolado ou combinado ao treinamento de força, em 21 pacientes com DRCTC estágio G3b-G5. Após 12 semanas de intervenção, os indivíduos submetidos ao treinamento combinado de força e aeróbico tiveram maior incrementos de força e volume muscular quando comparados aos indivíduos que realizaram exercício aeróbico isolado. Ambos os grupos tiveram melhoria nos testes de performance muscular avaliados. Molsted *et al.*, 2019 conduziram revisão sistemática de 8 estudos randomizados, avaliando os efeitos do treino de força sobre a volume, a força e a performance física de pacientes com DRC em TRS. Na população total de 290 pacientes estudados, os resultados demonstraram que o treinamento de força é efetivo em aumentar a força muscular e o desempenho físico diário, embora os efeitos sobre o aumento de massa

muscular tenham sido inconclusivos. Esses benefícios estão listados na tabela 9. (MOLSTED; BJØRKMAN; LUNDSTRØM, 2019).

Tabela 9 - Possíveis efeitos do treinamento físico de resistência em relação a musculatura de pacientes com doença renal crônica.

Parâmetro	Treino de Resistência	Treino Aeróbico
Massa muscular	↑↑	-
Força muscular	↑↑	-
Aptidão física/capacidade funcional	↑	↑↑
Desempenho	↑	↑
Qualidade de vida relacionada com saúde	-	↑

Adaptado (SABATINO *et al.*, 2020a)

As recomendações de exercício físico na população com DRC estabelece uma frequência inicial de 2 a 3x por semana. Devem incluir exercícios de força, aeróbico e flexibilidade, progredindo de acordo com a condição clínica do paciente. Naqueles indivíduos com risco de queda os exercícios para equilíbrio corporal devem ser associados. (ROSHANRAVAN; GAMBOA; WILUND, 2017).

Sobre as intervenções farmacológicas, a inibição da ação da miostatina parece ter papel promissor em condições em que há perda de massa muscular como miopatias, câncer e sarcopenia urêmica. (YANO *et al.*, 2015; BATAILLE *et al.*, 2020). A miostatina, proteína da superfamília do fator transformador de crescimento beta (TGF- β), tem sua expressão aumentada nos pacientes com DRC por meio de diversos mecanismos e promove aumento o catabolismo proteico nessa população (FAHAL, 2014b; BATAILLE *et al.*, 2020).

A follistatina é um inibidor natural da miostatina produzida no fígado e capaz de promover aumento de massa muscular por meio da ativação e proliferação das células satélites (GILSON *et al.*, 2009). Nos pacientes com DRC os níveis plasmáticos de follistatina se relacionaram com diminuição da massa óssea e da força muscular e aumento de marcadores inflamatórios (MIYAMOTO *et al.*, 2011). Anticorpos neutralizadores da miostatina já foram testados em estudos experimentais em DRC e demonstraram melhora da massa muscular e da inflamação em ratos (ZHANG *et al.*, 2011), porém não há benefícios demonstrados em estudos humanos nos indivíduos com DRC (BATAILLE *et al.*, 2020).

A utilização de outros fármacos como os moduladores de incretina (HONG *et al.*, 2019), grelina (CAPPELLARI *et al.*, 2017) e resinas absorventes de toxinas urêmicas intestinais, como a AST-20, demonstraram evidência na melhora do metabolismo muscular em

animais, mas ainda não há estudos em humanos que comprovem sua eficácia nos indivíduos com DRC (NISHI *et al.*, 2020; SABATINO *et al.*, 2020a).

A utilização de fármacos bloqueadores da ação da ATII como os inibidores de enzima de conversão IECA e os bloqueadores do receptor I da angiotensina II (BRA), descreveram associação positiva entre preservação de força muscular e massa magra em estudos em humanos (DI BARI *et al.*, 2004; SCHELLENBAUM *et al.*, 2005; BURKS *et al.*, 2011; SPIRA *et al.*, 2016). O papel do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da DRC justifica a utilização do IECA e BRA na prática clínica. Os benefícios dessa classe de drogas nesses pacientes estão relacionados aos seus efeitos anti-hipertensivos, anti-proteinúricos, anti-inflamatórios e imunomoduladores (CARRERO; STENVINKEL, 2010; MACHOWSKA *et al.*, 2016). Os estudos sobre o impacto desses fármacos no metabolismo muscular da população com DRC são escassos. Lin *et al.*, 2019 avaliaram a relação entre o uso de BRA e a força muscular em 120 pacientes em Hemodiálise, eles demonstraram preservação de força muscular entre os pacientes usuários desses fármacos e essa associação foi mantida mesmo após ajuste para outros fatores confundidores (LIN *et al.*, 2019).

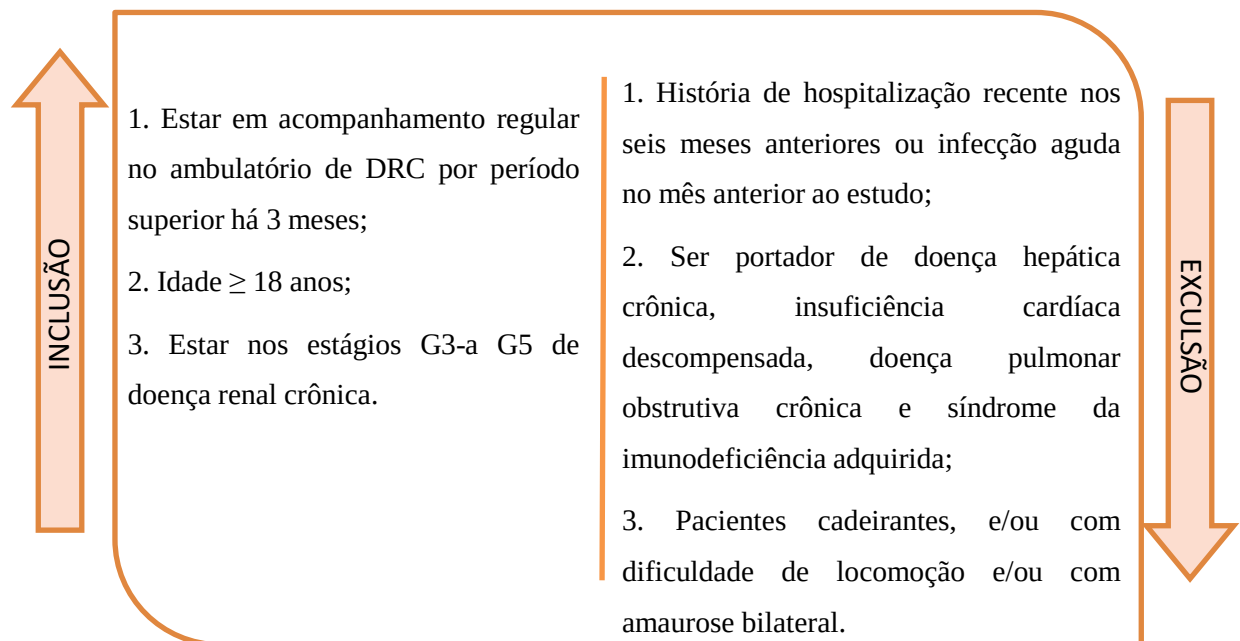
Apesar do conhecimento acerca da fisiopatologia da sarcopenia ter avançado nos últimos anos e das diretrizes internacionais terem padronizado o seu diagnóstico em populações diversas, o reconhecimento e tratamento da sarcopenia nos pacientes com DRC em tratamento conservador representa um desafio na prática clínica diária do nefrologista. Além dos estudos sobre essa condição nos indivíduos com DRCTC serem escassos, o impacto da diminuição da TFGe e dos marcadores inflamatórios e dos fármacos inibidores da ação da angiotensina II nos parâmetros musculares dos pacientes com sarcopenia urêmica não estão definidos. Neste estudo, a definição da prevalência, do perfil de marcadores inflamatórios e os possíveis benefícios da utilização dos IECA e BRA, podem auxiliar no entendimento sobre a fisiopatologia e facilitar o manejo clínico dos pacientes com DRC em tratamento conservador e sarcopenia.

3. METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo clínico transversal avaliou pacientes com DRCTC, estágios G3a-G5, no período de abril a outubro de 2019, acompanhados no ambulatório de DRC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), em Recife-PE, que atende de forma regular uma população de aproximadamente 350 pacientes ao ano, oriundos da capital e do interior do estado além de outras cidades do Nordeste.

Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão do grupo de estudo.



A DRC foi definida de acordo com os critérios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (LEVIN, *et al.*, 2013), e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), usando a equação da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-EPI (LEVEY *et al.*, 2009), foi utilizada para determinar o estágio da Doença Renal Crônica.

O diagnóstico de sarcopenia foi definido pela presença de diminuição da força muscular, associada a diminuição da massa muscular esquelética de acordo com as diretrizes do EWGSOP 2019 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). O HGST foi o método utilizado para mensurar a Força Muscular e o índice de Massa Muscular Apendicular (IMMA/m²) foi o parâmetro escolhido para descrever a quantidade de massa muscular. O Teste de caminhada rápida foi usado para

avaliar a performance muscular dos pacientes e identificar a presença de sarcopenia grave, quando alterado.

3.2 PARÂMETROS ANALISADOS

3.2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E ETIOLOGIA DA DRC

No banco de dados dos prontuários foram coletadas as informações idade, gênero, cor e as causas etiológicas da DRC, como: Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Nefrite Túbulo-Intersticial Crônica, Glomerulonefrite Crônica, Doença Renal Policística Autossômica Dominante. Quando não havia no prontuário informações acerca da etiologia provável da doença renal crônica foi utilizado o termo “outras causas”.

3.2.2 EXAMES LABORATORIAIS E RECORDATÓRIO DE MEDICAÇÕES

Os exames laboratoriais coletados dos prontuários incluíram as dosagens séricas de hemoglobina, uréia, creatinina, paratormônio-intacto (PTHi), fosfatase alcalina, cálcio, fósforo, albumina, magnésio, vitamina D, ferritina, testosterona total, reserva alcalina (CO₂ total), relação Albumina/Creatinina em amostra de urina, proteína C reativa ultra-sensível (PCRus), além da TFG_e. As medicações avaliadas foram o uso de Bloqueadores do Receptor-1 da Angiotensina 2 (BRA), os inibidores de enzima de conversão do angiotensinogênio (IECA) e a furosemida por período igual ou superior há 3 meses.

3.2.3 DADOS ANTROPOMÉTRICOS E BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA OCTAPOLAR

O peso corporal e a altura foram medidos utilizando uma estação de pesagem e medição (GmbH & Co. KG, Hamburgo, Alemanha), com esses dados foi calculado o índice de massa corporal (IMC) ($\text{peso [kg]} / \text{altura [m]}^2$). A circunferência abdominal (CA) foi mesurada nos pontos médios entre a última costela e o bordo superior da crista ilíaca utilizando uma fita métrica.

A composição corporal foi avaliada através de um dispositivo de BIA Octapolar (seca mBCA 525; seca gmbh & co. kg, Hamburg, Germany) que utiliza o modelo de 4 compartimentos corporais (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2013). O exame foi realizado numa maca com o paciente deitado em decúbito dorsal, com braços paralelos e separados do tronco e com as pernas separadas. Dois eletrodos foram colocados nas mãos, punhos, pés e tornozelos de ambos os membros direito e esquerdo e uma corrente elétrica multifrequência (1 a 1000-kHz) foi aplicada no indivíduo.

Os dados obtidos foram avaliados pelo software *Seca analytics* 115 e forneceram os seguintes parâmetros: água corporal total (ACT), água extracelular (AEC), massa livre de gordura (MLG), massa gorda (MG), gordura visceral (GV), índice de massa gorda (IMG), massa muscular esquelética (MME), massa muscular esquelética apendicular (MMA), resistência, reactância e ângulo de fase. A partir dos dados da massa muscular apendicular (MMA) foi calculado o índice de massa muscular apendicular (IMMA/m^2), dividindo o valor obtido da soma da MMA pela altura do paciente ao quadrado. Para o índice de massa muscular apendicular foram utilizados os valores de referências de Gould *et al.*, 2014. Valores menores que $7.0\text{kg}/\text{m}^2$ em homens e menores que $5,5\text{kg}/\text{m}^2$ nas mulheres foram considerados alterados.

3.2.4 TESTES DE FORÇA E PERFORMANCE FÍSICA MUSCULAR

Para avaliar a e força muscular foi utilizado o teste de o *HGST*, realizado com dinamômetro (Baseline®, NexGen Ergonomics, Inc., Quebec, Canadá). Durante a execução o paciente foi orientado a segurar o dinamômetro com a mão dominante de modo a formar um ângulo de 90° entre o braço e o antebraço. Após receber uma ordem verbal do examinador, ele deveria imprimir uma força máxima no instrumento. Este procedimento foi realizado 3 vezes seguidas, com um intervalo de 30 segundos entre as execuções, e o maior valor obtido nas 3 aferições foi considerado para análise. Os valores de referência utilizados foram os determinados por DODDS *et al.*, 2014, e as medidas de força máxima menores que 16kg nas mulheres e menores que 27kg nos homens foram consideradas alteradas (DODDS *et al.*, 2014; CRUZ JENTOFT 2019)

O teste de caminhada rápida foi utilizado para avaliar a performance muscular dos pacientes. Para a realização do teste foram demarcados no chão do corredor do ambulatório de DRC, em sua área livre, os pontos zero, dois, oito e dez metros. Inicialmente foi solicitado ao paciente deambular ao longo dessa marcação de forma livre sem levar em consideração o tempo percorrido. Após essa observação inicial o paciente foi solicitado a deambular o mais rápido possível, porém sem correr, e o tempo de deambulação, em segundos, entre o segundo e o oitavo metros foi aferido. Para a quantificação do tempo foi utilizado um cronômetro digital (CASIO HS-3V-1; CASIO, São Paulo, Brasil), acionado a partir do momento em que um dos membros inferiores do paciente cruzava o segundo metro, e interrompido quando um dos membros inferiores atravessava o oitavo metro. Os dois primeiros e dois últimos metros, considerados pontos de aceleração e desaceleração da marcha, não foram incluídos na avaliação. Por fim, foi calculado a velocidade de marcha, em metros por segundo (m/s), dividindo-se a distância de

seis metros percorrida pelo tempo medido em segundos. Valores de marcha $\leq 0,8\text{m/s}$ foram considerados alterados (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

3.2.5 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

O nível de atividade física dos pacientes foi avaliado através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta (LEE *et al.*, 2011), onde foram avaliados, por exemplo, quantos dias na semana o paciente fez atividades leves como caminhada ou atividades moderadas como pedalar ou nadar por pelo menos 10 minutos, entre outros. A partir da aplicação do questionário os pacientes foram classificados em sedentários, irregularmente ativos, ativos ou muito ativos fisicamente.

3.2.6 CONSUMO DIÁRIO DE PROTEÍNA

Todos os pacientes responderam um recordatório alimentar por meio da aplicação do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semi-quantitativo, adaptado de Furlan-Viebig e Pastor-Valero 2004. A partir dos dados coletados com o QFA foi realizada conversão quantitativa para estimar o consumo de proteínas diário, em g/kg de peso corporal, utilizando como referência os valores recomendados (CUPPARI *et al.*, 2019) para pacientes com DRC. O consumo de proteína diária foi considerado normal quando $\geq 0,8\text{g/kg/dia}$, e baixo quando $< 0,8\text{g/kg/dia}$.

3.2.7 ANÁLISE DE CITOCINAS PLASMÁTICAS

Os pacientes foram submetidos a coleta de sangue venoso para leitura dos níveis plasmáticos de citocinas pró e anti-inflamatórias (IL): IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ e TNF- α . A coleta foi realizada por um profissional de enfermagem, seguindo os procedimentos padrões de assepsia e hemostasia sanguínea pós-coleta. Foi retirado um volume sanguíneo de 5ml de cada paciente o qual foi imediatamente transferido para tubo com gel identificado com o nome e seu registro hospitalar. Os tubos foram transportados em recipiente térmico com gelo para o Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA-UFPE) onde as amostras foram centrifugadas e o plasma sobrenadante foi utilizado para leitura das IL pelo método de citometria de fluxo, utilizando kit de CBA (Cytometric Bead Array, Flex, #560484, BD Biosciences), de acordo com o protocolo do fabricante.

3.2.8 AVALIAÇÃO DAS COMORBIDADES

O histórico de comorbidades dos pacientes foi calculado utilizando o Índice de Charlson (IC) desenvolvido por Charlson *et al.*, 1987 que avalia também o risco percentual do paciente vir a óbito em 10 anos. Este índice possui um score de pontuação que assim atribui um ponto para: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular (ataque isquêmico transitório ou acidente cerebrovascular com ou sem sequelas), demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa péptica, doença hepática leve e diabetes sem lesão de órgãos alvo, e também para dada década acima de 40 anos; dois pontos para hemiplegia, doença renal crônica moderada a grave, diabetes com lesão de órgãos alvo, tumor sem metástases, leucemia, linfoma e mieloma; três pontos são atribuídos para cirrose moderada ou grave; e seis pontos são atribuídos para tumor sólido metastático ou síndrome da deficiência imunológica adquirida. O índice foi calculado a partir das informações clínicas disponíveis do prontuário médico utilizado no ambulatório de DRC.

3.2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.2.9.1 CÁLCULO AMOSTRAL

Para a determinação do tamanho da amostra, foi utilizada a equação de cálculo de amostra para estudo de proporção em população finita, dada por:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{d^2 \cdot (N - 1) + z^2 \cdot p \cdot q}$$

Em que,

z = quantil da normal padrão (1,96, quando considerado um coeficiente de confiança de 95%);

p = prevalência esperada de pacientes com sarcopenia (p = 0,2);

q = prevalência esperada de pacientes sem a sarcopenia (q = 1 - p = 1 - 0,2 = 0,8);

d = erro amostral (d = 0,05);

N = Número total de pacientes atendidos no serviço (N = 350).

Considerando o nível de significância de 95%, a margem de erro na estimativa de 5%, a prevalência esperada de 18% para o número de pacientes com sarcopenia e o número total de 350 pacientes atendidos no ambulatório de DRC em nosso serviço, temos que o número

necessário de elementos para amostra é de 138 observações. A coleta foi realizada de forma intencional, em que todos os pacientes atendidos que preenchiam os critérios de inclusão, foram avaliados até completar o número amostral mínimo para o estudo.

3.2.9.2 ANÁLISE DOS DADOS

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha Microsoft Excel o qual foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil demográfico, clínico, uso medicamentos e ingesta de proteína, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições das mesmas. Para comparação da distribuição do perfil entre os grupos de classificação da (DRC) foi aplicado o teste Qui-quadrado para homogeneidade.

Foi realizada análise descritiva das medidas relacionadas aos dados antropométricos, de BIA, citocinas pró e anti-inflamatórios, exames laboratoriais e testes avaliativos, pelas estatísticas: média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil, a depender da indicação ou não da normalidade da medida. A normalidade das medidas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Nos casos em que foi indicada a normalidade da medida foram aplicados os testes t de Student e teste da ANOVA na comparação das médias entre dois e três ou mais grupos de interesse, respectivamente. No caso em que não foi indicada a normalidade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis, na comparação da distribuição da medida entre dois e três ou mais grupos de interesse, respectivamente.

Para avaliar quais os fatores que possuem associação com a sarcopenia foi aplicado o teste Qui-quadrado para independência e, nos casos em que as suposições foram violadas, aplicou-se o teste Exato de Fisher. Os fatores que apresentaram associação com a Sarcopenia com p-valor de até 0,2 (20%) foram incluídos na análise multivariada.

Para avaliar quais os fatores que conjuntamente influenciaram na sarcopenia foi criado um modelo multivariado de Poisson com variância robusta (PAULA, 2004). Inicialmente o modelo foi ajustado por grupo de variáveis e apenas aquelas que mantiveram p-valor $< 0,05$, após o ajuste, foram submetidas ao modelo multivariado final. Por fim, foram calculadas as razões de prevalência e o intervalo de confiança, para determinar qual o aumento do risco para sarcopenia para cada um dos fatores avaliados. Todas as conclusões foram estabelecidas considerando o nível de significância de 5%.

3.2.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE, sob o parecer de número 3.258.943. Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, como mostra o quadro 3, foram apresentados ao estudo durante sua consulta médica ambulatorial. Aqueles indivíduos que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) e a coleta dos dados foi então realizada.

4. RESULTADOS

Com a aplicação dos critérios de inclusão, 139 pacientes preencheram os requisitos e foram incluídos no estudo. Destes, 2,87% (n = 4 casos) eram do estágio G3-a, 15,1% (n = 21 casos) do estágio G3-b, 54,6% (n = 76 casos) do estágio 4 e 28% (n = 39 casos) do estágio G5.

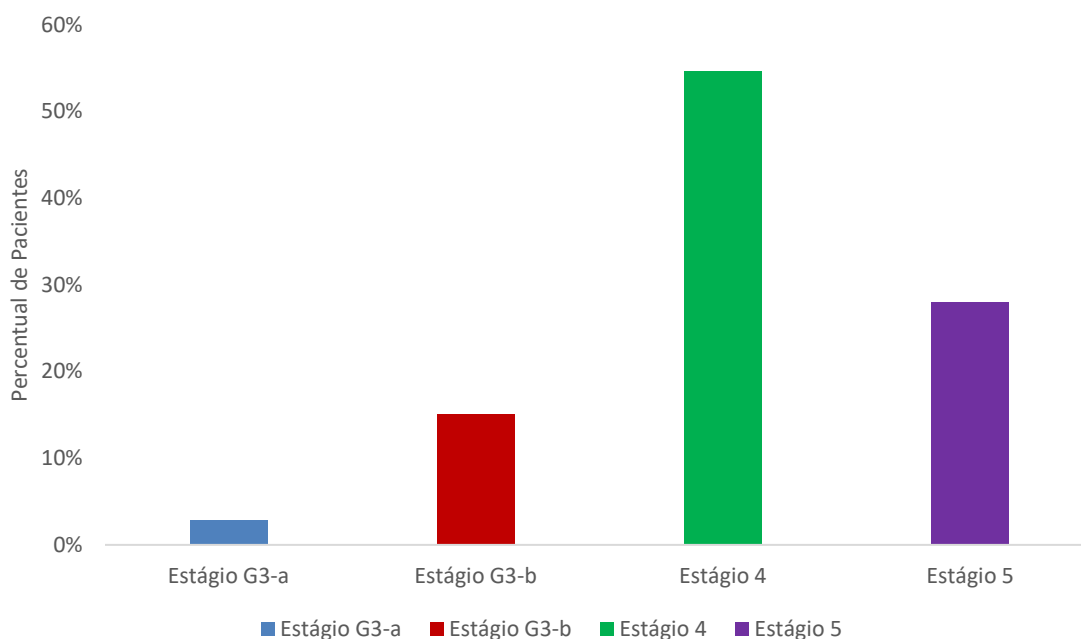


Figura 10 - Distribuição dos pacientes segundo o estágio da DRC.

Em relação a distribuição por gênero, idade, cor, e etiologia da DRC, verificou-se que a maioria dos pacientes são do gênero feminino (53,2%), com média de idade de $57 \pm 13,48$ anos, a cor mais prevalente é a parda (49%) seguida da branca (46%). A HAS foi a etiologia mais frequente da DRC, estando presente em 42,4% dos pacientes, seguida do DM (38,1%), Glomerulonefrite Crônica (GNC) (17,3%), Nefrite Túbulo-Intersticial-Crônica (NTIC) (13,7%), Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) (9,4%) e outras (7,2%), como mostra a tabela 1.

Além disso, ao comparar a distribuição dos fatores entre os grupos de classificação da DRC, o teste de homogeneidade não foi significativo nas variáveis avaliadas (p-valor maior que 0,05), indicando que o perfil clínico e demográficos dos pacientes não difere entre os estágios da DRC. O teste de comparação da média da idade também não foi significativo (p-valor = 0,285), indicando que a média de idade dos pacientes é semelhante entre os estágios.

Tabela 10 - Distribuição das variáveis clínicas e demográficas na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m² (ClCr).

Fator avaliado	Estágio da DRC					p-valor
	Geral	G5	G4	G3b	G3a	
Gênero						
Feminino	74(53,2%)	20(52,6%)	44(57,9%)	10(47,6%)	0(0,0%)	0,151 ¹
Masculino	65(46,8%)	18(47,4%)	32(42,1%)	11(52,4%)	4(100,0%)	
Idade						
Média±DP	57,00±13,48	54,32±13,70	58,79±14,16	55,00±10,88	59,00±5,94	0,337 ²
Cor						
Branca	64(46,0%)	18(47,4%)	35(46,1%)	10(47,6%)	1(25,0%)	0,128 ¹
Parda	68(49,0 %)	18(47,4%)	38(50,0%)	11(52,4%)	1(25,0%)	
Negra	6(4,3%)	2(5,2%)	3(3,9%)	0(0,0%)	1(25,0%)	
Outra	1(0,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(25,0%)	
HAS						
Sim	59(42,4%)	15(39,5%)	32(42,1%)	9(42,9%)	3(75,0%)	0,633 ¹
Não	80(57,6%)	23(60,5%)	44(57,9%)	12(57,1%)	1(25,0%)	
DM						
Sim	53(38,1%)	15(39,5%)	32(42,1%)	6(28,6%)	0(0,0%)	0,339 ¹
Não	86(61,9%)	23(60,5%)	44(57,9%)	15(71,4%)	4(100,0%)	
GN						
Sim	24(17,3%)	9(23,7%)	11(14,5%)	4(19,0%)	0(0,0%)	0,535 ¹
Não	115(82,7%)	29(76,3%)	65(85,5%)	17(81,0%)	4(100,0%)	
NTIC						
Sim	19(13,7%)	3(7,9%)	11(14,5%)	4(19,0%)	1(25,0%)	0,380 ¹
Não	120(86,3%)	35(92,1%)	65(85,5%)	17(81,0%)	3(75,0%)	
OUTROS						
Sim	10(7,2%)	2(5,3%)	7(9,2%)	1(4,8%)	0(0,0%)	0,866 ¹
Não	129(92,8%)	36(94,7%)	69(90,8%)	20(95,2%)	4(100,0%)	
DRPAD						
Sim	13(9,4%)	5(13,2%)	7(9,2%)	1(4,8%)	0(0,0%)	0,775 ¹
Não	126(90,6%)	33(86,8%)	69(90,8%)	20(95,2%)	4(100,0%)	

Nota: n (%). Média ± DP = Desvio padrão. *Variável de múltipla resposta; - não foi possível calcular o p-valor devido ao número elevado de caselas e observações nulos. HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM- Diabetes mellitus; GN- Glomerulonefrite Crônica; NTIC- Nefrite Túbulo-Intersticial-Crônica; DRPAD- Doença Renal Policística Autossômica Dominante. ¹p-valor do teste Exato de Fisher; ²p-valor do teste da ANOVA.

Na análise descritiva dos dados antropométricos e de bioimpedância segundo o estágio da DRC, verificou-se que as medidas: Circunferência Cintura, Índice de Massa Gorda e Índice de Massa Muscular Apendicular apresentaram distribuição normal, sendo sua análise realizada por meio das estatísticas média e desvio padrão.

As demais medidas não apresentaram distribuição normal, sendo a análise realizada por meio da mediana e amplitude interquartil. Ao comparar os dados antropométricos e bioimpedância entre os grupos de classificação do estágio da DRC verifica-se que o teste não foi significativo em nenhum dos dados avaliados (p-valor foi maior que 0,05), indicando que não há diferença relevante entre os grupos segundo o estágio da DRC, como mostra a tabela 11.

Tabela 11 - Análise descritiva dos dados antropométricos e de bioimpedância na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m² (ClCr).

Dados Antropométricos e de Bioimpedância	Estágio da DRC					p-valor
	Geral	G5	G4	G3a	G3b	
CC (cm)	94,51±12,22	93,33±12,88	95,07±12,43	93,95±11,62	98,12±4,40	0,827 ¹
IMC (kg/m ²)	28,18 (6,43)	26,51(7,93)	29,12(5,62)	26,42(7,51)	28,00(5,24)	0,543 ²
IMG (kg/m ²)	10,44±4,34	9,72±4,66	11,06±4,15	9,98±4,62	7,98±1,46	0,247 ¹
%G	35,30 (17,60)	34,65(16,1)	39,40(16,8)	35,00(21,0)	29,20(6,8)	0,143 ²
GV (Litros)	2,8 (1,8)	2,6(2,4)	3,0(2,1)	2,9(1,2)	4,1(1,1)	0,147 ²
MME (kg)	20,50 (8,42)	19,98(8,33)	19,90(8,06)	21,16(10,42)	27,62(6,43)	0,090 ²
MMA (kg)	11,22 (4,73)	11,60(4,47)	10,79(4,57)	11,89(6,05)	14,70(4,16)	0,140 ²
IMMA (kg/m ²)	4,55±1,05	4,62±1,18	4,49±1,04	4,47±0,81	5,32±0,87	0,448 ¹

Nota: Média ± Desvio padrão; Mediana (Amplitude interquartil). CC - Circunferência Cintura; IMC - Índice de Massa Corpórea; IMG - Índice de Massa Gorda; %G - Percentual de Gordura; GV - Gordura Visceral; MME - Massa Muscular Esquelética; MMA - Massa Muscular Apendicular; IMMA - Índice de Massa Muscular Apendicular. ¹p-valor do teste da ANOVA. ²p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

Na análise das citocinas pró e anti-inflamatórias, segundo o estágio da DRC, todas apresentaram distribuição normal e foram mensuradas por meio da mediana e amplitude interquartil, como mostra a tabela 12.

Ao comparar os marcadores entre os grupos de acordo com o estágio da DRC verificou-se que o teste não foi significativo em nenhum dos dados avaliados (p-valor foi maior que 0,05), indicando que não há diferença relevante dos marcadores inflamatórios entre diferentes estágios da DRC.

Tabela 12 - Análise descritiva das citocinas pró e anti-inflamatórias na população geral com DRC e segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m² (ClCr).

Citocinas pró e Anti- Inflamatórias	Estágio da DRC					p-valor
	Geral	G5	G4	G3a	G3b	
IFN- γ (pg/mL)	57,00 (25,05)	56,90(21,95)	57,10(24,60)	54,50(25,85)	76,35(35,25)	0,223 ²
TNF- α (pg/mL)	46,95 (38,10)	44,75(36,55)	46,90(38,90)	51,30(46,65)	94,20(70,78)	0,084 ²
IL-10 (pg/mL)	61,75 (28,75)	60,50(37,75)	61,45(31,08)	63,00(21,40)	77,15(69,23)	0,476 ²
IL-6 (pg/mL)	63,90 (45,98)	53,30(43,35)	69,55(44,00)	63,80(44,95)	73,95(55,30)	0,132 ²
IL-4 (pg/mL)	32,85 (37,38)	36,55(31,00)	30,80(40,50)	34,50(40,00)	46,95(51,60)	0,897 ²
IL-2 (pg/mL)	36,45 (28,10)	32,60(23,55)	36,60(27,83)	40,30(29,05)	46,25(41,73)	0,326 ²

Nota: Média $\pm$ Desvio padrão; Mediana (Amplitude interquartil). IL-17^a: Interleucina 17A; INF- γ Interferon Gama; TNF-alfa: Fator de Necrose Tumoral Alfa; IL-10: Interleucina 10; IL-6: Interleucina 6; IL-4: interleucina 4; IL-2: Interleucina 2. ¹p-valor do teste da ANOVA. ²p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

A análise descritiva dos exames laboratoriais segundo o estágio da DRC mostrou que os exames de Magnésio e testosterona total apresentaram distribuição normal, sendo sua análise realizada por meio das estatísticas média e desvio padrão. As demais medidas não apresentaram distribuição normal, sendo a análise realizada por meio da mediana e amplitude interquartil.

Foi verificado que os níveis de Paratormônio-intacto mais elevados com a progressão do estágio da DRC, sendo maior no Estágio G5. Esse achado foi estatisticamente significativo ($p\text{-valor} < 0,001$) como mostra a tabela 13.

Tabela 13 - Análise descritiva dos exames laboratoriais segundo o estágio definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m²(ClCre).

Exames laboratoriais	Estágio da DRC					p-valor
	Geral	G5	G4	G3a	G3b	
Rel. Alb/Cr	262,80 (1008,17)	440,00 (1265,00)	336,00 (1036,43)	148,25 (590,83)	755,30 (-)	0,850 ²
PCR (us) mg/dL	0,06 (0,50)	0,04 (0,53)	0,02 (0,29)	0,34 (0,75)	0,05 (-)	0,056 ²
PTHi (ng/dL)	173,00 (148,50)	382,00 (355,00)	163,00 (103,50)	136,00 (93,85)	104,00 (-)	<0,001 ²
Magnésio (ng/dL)	2,29±0,29	2,35±0,33	2,28±0,25	2,24±0,34	2,17±0,23	0,494 ¹
Vitamina D3(ng/dL)	32,45 (11,90)	31,60 (14,40)	32,70 (12,35)	35,00 (13,70)	28,40 (-)	0,475 ²
Ferritina(ng/dL)	190,00 (230,60)	272,00 (250,50)	162,00 (204,20)	205,00 (219,00)	359,50 (378,20)	0,138 ²
Test. Total(ng/dL)	506,55±186,56	564,14±190,30	498,42±203,71	473,33±182,73	461,54±126,52	0,671 ¹
RA (ng/dL)	24,0 (4,1)	24,0(5,8)	24,0(4,1)	26,0(4,7)	25,5(-)	0,471 ²

Nota: Média ± Desvio padrão; Mediana (Amplitude interquartil). Rel. Alb/Cr - Relação Alb/Cr Urinária; PTHi - **Nota:** Média ± Desvio padrão; Mediana (Amplitude interquartil). Rel. Alb/Cr - Relação Albumina/Creatinina em amostra de urina; PTHi - Paratormônio-intacto; Test Total - Testosterona Total; RA - Reserva Alcalina (CO₂ total). (-) não foi possível calcular a amplitude inter quartil pois o número de pacientes no estágio 3a foi pequeno e surgiu valores constantes. ¹p-valor do teste da ANOVA. ²p-valor do teste de Kruskal-Wallis

Com relação aos parâmetros de musculares de força e performance muscular, e o nível de atividade física foi observado significância estatística apenas no Teste da Caminhada Rápida (p -valor = 0,037), sendo a maior mediana descrita nos pacientes do estágio G3a (2,05(0,46)). Para o Hand Grip Strength Test e IPAQ os dados de distribuição, segundo o estágio da DRC não foram estatisticamente significativos (p -valor = 0,103 e 0,219, respectivamente), como mostra a tabela 14.

Tabela 14 - Análise descritiva dos testes de força e performance muscular e do nível de atividade física segundo o estágio da DRC definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m² (ClCr).

Fatores avaliados	Geral	G5	Estágio da DRC			p-valor
			G4	G3a	G3b	
Hand Grip Strength						
Test						
Mediana	25,0	24,0	26,0	25,0	43,0	0,103 ²
(ampl. interq.)	(15,0)	(13,0)	(16,0)	(15,0)	(16,0)	
Teste Caminhada						
Rápida						
Mediana	1,38	1,44	1,30	1,40	2,05	0,037 ²
(ampl. interq.)	(0,50)	(0,73)	(0,51)	(0,24)	(0,46)	
IPAQ						
Sedentário	89(64,5%)	26(70,3%)	50(65,9%)	12(57,2%)	1(25,0%)	0,267 ¹
Irregularmente ativo	39(28,3%)	8(21,6%)	22(28,9%)	7(33,3%)	2(50,0%)	
Ativo	8(5,8%)	3(8,1%)	2(2,6%)	2(9,5%)	1(25,0%)	
Muito Ativo	2(1,4%)	0(0,0%)	2(2,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	

Nota: n(%); Mediana (Amplitude interquartil). IPAQ- Questionário Internacional de Atividade Física. ¹p-valor do teste. Exato de Fisher. ²p-valor do teste de Kruskal-Wallis.

Com relação ao uso de fármacos verifica-se que, no geral, a minoria dos pacientes utilizou BRA (30,9%) e IECA (10,8%), enquanto a maioria fez uso da furosemida (61,2%). Ao comparar a distribuição do uso dos fármacos de acordo com o estágio da DRC, foi verificado que houve diferença estatisticamente significativa apenas para o uso de BRA (p -valor = 0,017).

O uso dos bloqueadores do receptor da angiotensina 1 foi maior no grupo de pacientes do estágio 4 (47,6%), seguido dos pacientes do estágio 3b (35,5%) e estágio 3a (25,0%). No estágio 5 apenas 15,4% utilizaram este medicamento. Com relação ao consumo diário de proteína e o IC a distribuição foi semelhante entre os estágios da DRC, e não houve significância estatística, como mostra a tabela 15.

Tabela 15 - Análise descritiva do uso de fármacos (BRA, IECA e Furosemida), Consumo diário de proteína e índice de Charlson, segundo estágio da DRC definido pelo Clearance de Creatinina estimado em ml/min/1.73m² (ClCr).

Fatores avaliados	Geral	Estágio da DRC				p-valor
		G5	G4	G3a	G3b	
BRA						
Sim	43(30,9%)	5(13,2%)	27(35,5%)	10(47,6%)	1(25,0%)	0,017 ¹
Não	96(69,1%)	33(86,8%)	49(64,5%)	11(52,4%)	3(75,0%)	
IECA						
Sim	15(10,8%)	2(5,3%)	11(14,5%)	1(4,8%)	1(25,0%)	0,245 ¹
Não	124(89,2%)	36(94,7%)	65(85,5%)	20(95,2%)	3(75,0%)	
Furosemida						
Sim	85(61,2%)	29(76,3%)	45(59,2%)	10(47,6%)	1(25,0%)	0,046 ¹
Não	54(38,8%)	9(23,7%)	31(40,8%)	11(52,4%)	3(75,0%)	
Ingesta proteína						
Normal (≥0,8g/kg/dia)	51(36,7%)	13(34,2%)	24(31,6%)	13(61,9%)	1(25,0%)	0,074 ¹
baixa	88(63,3%)	25(65,8%)	52(68,4%)	8(38,1%)	3(75,0%)	
IC						
Mediana (amplitude interquartil)	2,0(3,0)	2,0(2,0)	3,0(3,0)	2,0(3,0)	2,0(1,0)	0,330 ²

Nota: n (%); Mediana (Amplitude interquartil). BRA: Bloqueador do Receptor-1 da Angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão; IC: Índice de Charlson. ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência, ²p-valor do teste Exato de Fisher, ³p-valor do teste de Mann-Whitney.

Dos 139 pacientes com DRC avaliados foi verificada uma prevalência de sarcopenia de 20,9% (n = 29 casos) de acordo com os critérios do EWGSOP 2019 utilizados. A sarcopenia grave foi descrita em apenas 2,9% (n = 4 casos) dos indivíduos da amostra.

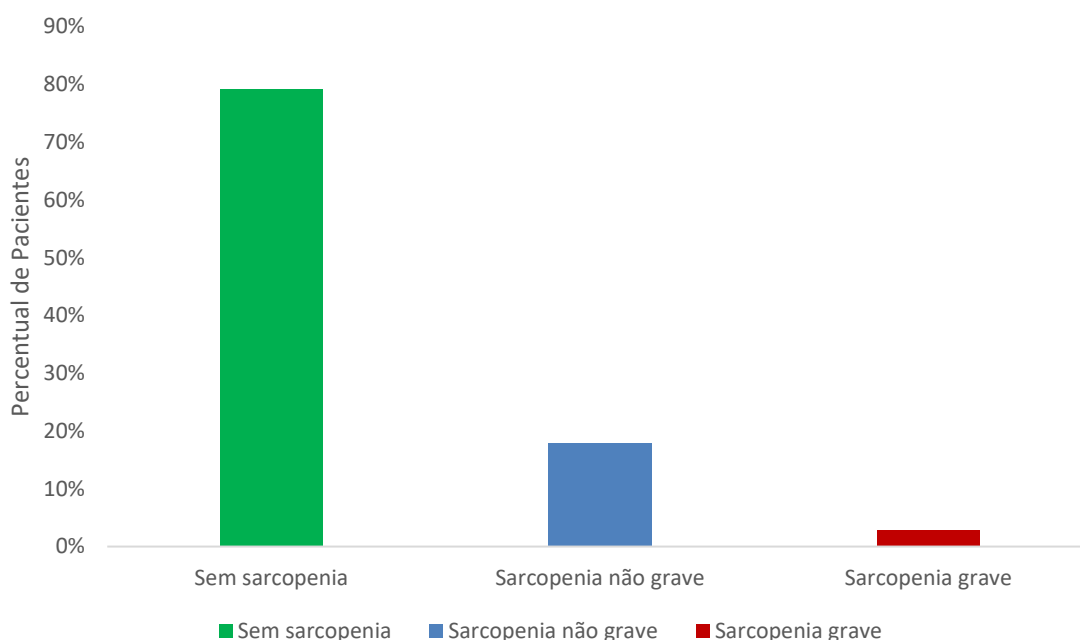


Figura 11 - Distribuição da população segundo a presença de sarcopenia e sarcopenia grave.

Na tabela 16 temos a distribuição da sarcopenia segundo o perfil clínico e demográfico e por etiologia da DRC. Verificou-se maior prevalência da sarcopenia no gênero feminino (27,0%) e nos indivíduos da cor branca (23,4%). De acordo com a etiologia, a prevalência de sarcopenia foi maior naqueles pacientes com NTIC (26,3%), seguido do DM (24,5%), da HAS (23,7%), outras etiologias (20%), da GNC (8,3%), e da DRPAD (7,7%). No entanto, o teste de independência não foi significativo para nenhuma das variáveis descritas.

Os pacientes com sarcopenia tinham maior média de idade que os não sarcopênicos (Média = $64,83 \pm 13,48$ anos) e esse achado foi estatisticamente significativo (p-valor < 0,001).

Tabela 16 - Distribuição da sarcopenia segundo o perfil clínico-demográfico e etiologia da DRC.

Fator avaliado	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
Gênero			
Feminino	20(27,0%)	54(73,0%)	0,056 ¹
Masculino	9(13,8%)	56(86,2%)	
Idade			
Média ± DP	64,83±13,48	54,94±12,76	<0,001 ³
Cor			
Branca	15(23,4%)	49(76,6%)	0,619 ²
Parda	14(20,6%)	54(79,4%)	
Negra	0(0,0%)	6(100,0%)	
Outra	0(0,0%)	1(100,0%)	
HAS			
Sim	14(23,7%)	45(76,3%)	0,475 ¹
Não	15(18,2%)	65(81,3%)	
DM			
Sim	13(24,5%)	40(75,5%)	0,404 ¹
Não	16(18,6%)	70(81,4%)	
GNC			
Sim	2(8,3%)	22(91,7%)	0,097 ¹
Não	27(23,5%)	88(76,5%)	
NTIC			
Sim	5(26,3%)	14(73,7%)	0,548 ²
Não	24(20,0%)	96(80,0%)	
OUTROS			
Sim	2(20,0%)	8(80,0%)	1,000 ²
Não	27(20,9%)	102(79,1%)	
DRPAD			
Sim	1(7,7%)	12(92,3%)	0,301 ²
Não	28(22,2%)	98(77,8%)	

Nota: n(%); Média ± Desvio padrão. HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM- Diabetes mellitus; GNC- Glomerulonefrite Crônica; NTIC- Nefrite Túbulo-Intersticial-Crônica; DRPAD- Doença Renal Policística Autossômica Dominante. ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência. ²p-valor do teste Exato de Fisher. ³p-valor do teste t de Studet para amostras independentes

Nos dados antropométricos e de bioimpedância foi demonstrado que os pacientes com sarcopenia apresentaram menores medianas de IMC (26,12(6,79) vs 28,64(6,24)) e de AF

4,5(1,1) vs 5,60(1,20) e o teste de comparação de média/distribuição foi significativo, com p-valor = 0,023 para o IMC, e p-valor < 0,001 para o AF. Como mostra a tabela 17.

Tabela 17 - Análise dos dados antropométricos e de Bioimpedância com a sarcopenia.

Dados Antropométricos e de Bioimpedância	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
CC (cm)-N	91,97±11,42	95,18±12,39	0,209 ¹
IMC (kg/m ²)	26,12(6,79)	28,64(6,24)	0,023 ²
IMG (kg/m ²)	10,12±3,92	10,53±4,46	0,658 ¹
%G	38,40(13,50)	35,30(18,40)	0,527 ²
GV (litros)	2,60(1,20)	3,00(2,10)	0,146 ²
AF (Xo)	4,50(1,10)	5,60(1,20)	<0,001 ²

Nota: Média ± Desvio padrão; Mediana (Amplitude Interquartil). CC - Circunferência Cintura; IMC - Índice de Massa Corpórea; IMG - Índice de Massa Gorda; %G - Percentual de Gordura; GV - Gordura Visceral; AF - Ângulo de fase.

Na tabela 18 temos a distribuição da sarcopenia segundo o estágio da DRC. Verifica-se maior prevalência de sarcopenia no grupo de pacientes no estágio 5 e 4 (79,3%), porém, o teste de independência não foi significativo (p-valor = 0,670), indicando que o estágio da DRC não foi fator determinante para a presença de sarcopenia.

Tabela 18 - Distribuição da sarcopenia segundo o estágio da DRC.

Fator avaliado	Possui Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
Estágio da DRC			
Estágio 5 e 4	23(79,3%)	91(82,7%)	0,670 ¹
Estágio 3b e 3a	6(20,7%)	19(17,3%)	

¹p-valor do teste Exato de Fisher.

Na tabela 19 temos a distribuição da sarcopenia segundo o grau de atividade física, avaliado pelo IPAQ, e performance física avaliada teste de caminhada. Foi verificada maior prevalência de sarcopenia naqueles indivíduos classificados como sedentários ou irregularmente ativo (22,7%), porém sem significância estatística. Com relação ao Teste de Caminhada Rápida, o grupo sarcopênico apresentou as menores medianas e este achado foi significativo (mediana = 1,00 pontos; p-valor < 0,001).

Tabela 19 - Distribuição da sarcopenia segundo o nível de atividade física pelo IPAQ e da performance física muscular pelo Teste de Caminhada Rápida.

Fator avaliado	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
IPAQ			
Sedentário/ Irregularmente ativo	29(22,7%)	99(77,3%)	0,120 ¹
Ativo/Muito ativo	0(0,0%)	10(100,0%)	
Teste de Caminhada Rápida (m/s)			
Mediana (ampl. interq.)	1,00(0,50)	1,40(0,42)	<0,001 ²

Nota: n (%); Mediana (Amplitude interquartil). IPAQ- Questionário Internacional de Atividade Física. ¹p-valor do teste Exato de Fisher. ²p-valor do teste de Mann-Whitney.

Na tabela 20 temos a distribuição da sarcopenia segundo o uso de fármacos (BRA, IECA, Furosemida), consumo diário de proteínas e Índice de Charlson (IC). Foi encontrada uma maior prevalência da sarcopenia no grupo de pacientes que não utilizavam BRA (24,0%), e naqueles que fizeram uso de IECA 40,0% e furosemida (20%). O consumo diário de proteína normal ou elevada no grupo com sarcopenia (27,5%) e o IC teve maior mediana também neste grupo. Porém, nenhum dos parâmetros avaliados apresentou teste de independência e teste de distribuição significativos (p-valor maior que 0,05 em todos os fatores), indicando que o uso dos fármacos citados, o consumo de diário de proteína e IC não foram determinantes para a ocorrência sarcopenia.

Tabela 20 - Distribuição da sarcopenia segundo o uso de fármacos (BRA, IECA, Furosemida), consumo diário de proteínas e comorbidades pelo Índice de Charlson.

Fator avaliado	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
BRA			
Sim	6(14,0%)	37(86,0%)	0,180 ¹
Não	23(24,0%)	73(76,0%)	
IECA			
Sim	6(40,0%)	9(60,0%)	0,086 ²
Não	23(18,5%)	101(81,5%)	
Furosemida			
Sim	17(20,0%)	68(80,0%)	0,753 ¹
Não	12(22,2%)	42(77,8%)	
Consumo diário de proteína			
Normal ou elevada	14(27,5%)	37(72,5%)	0,146 ¹
baixa	15(17,0%)	73(83,0%)	
IC			
Mediana (ampl. interq.)	3,00(3,00)	2,00(2,00)	0,652 ³

Nota: n (%); Mediana (Amplitude interquartil). BRA: Bloqueador do Receptor-1 da Angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão; IC: Índice de Charlson. ¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência, ²p-valor do teste Exato de Fisher, ³p-valor do teste de Mann-Whitney.

Na análise das citocinas pró e anti-inflamatórias foram encontradas menores médias/medianas de IFN- γ e de IL-4, no grupo de pacientes com sarcopenia; e maiores médias/medianas das interleucinas: TNF- α , IL-10, IL-6 e IL-2 no grupo de pacientes com sarcopenia. Porém, o teste de comparação de média/mediana não foi significativo para nenhuma das citocinas analisadas (todos os p-valor foi maior que 0,05), indicando não haver papel direto e determinante destes marcadores com a ocorrência de sarcopenia, como mostra a tabela 21.

Tabela 21 - Análise das Citocinas pró e anti-inflamatórias com a ocorrência de sarcopenia.

Citocinas Pró e Anti-inflamatórias	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
IFN- γ pg/mL	53,70(36,55)	57,10(21,70)	0,700 ²
TNF- α pg/mL	47,60(38,20)	46,60(39,98)	0,335 ²
IL-10 pg/mL	67,60(32,10)	59,40(30,15)	0,077 ²
IL-6 pg/mL	70,40(64,95)	61,10(40,70)	0,120 ²
IL-4 pg/mL	29,25(44,73)	36,20(35,00)	0,640 ²
IL-2 pg/mL	38,40(29,75)	35,65(28,90)	0,261 ²

Nota: Média $\pm$ Desvio padrão; Mediana (Amplitude interquartil). IL-17A: Interleucina 17A; INF- γ : Interferon Gama; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa; IL-10: Interleucina 10; IL-6: Interleucina 6; IL-4: interleucina 4; IL-2: Interleucina 2. ²p-valor do teste de Mann-Whitney

O grupo com sarcopenia apresentou maiores medianas para os exames: Clearance de Creatinina, PCR (us), Fósforo, Fosfatase Alcalina e Reserva alcalina (CO₂ total). Porém, os testes de comparação de distribuição não demonstraram significância estatística.

O grupo com sarcopenia apresentou menores medianas e o teste de comparação de distribuição foi significativo para os valores de Creatinina (p-valor = 0,032), Relação Alb/Cr Urinária (p-valor = 0,039) e Hemoglobina (p-valor = 0,003). Ainda o grupo sarcopênico apresentou maior mediana para os níveis de PCR (us) e este achado foi estatisticamente significativo (p-valor = 0,045), como mostra a tabela 22.

Tabela 22 - Análise dos exames laboratoriais com a ocorrência a sarcopenia.

Fator avaliado	Sarcopenia		p-valor
	Sim	Não	
Uréia(ng/dL)	102,00(55,00)	102,50(48,4)	0,609 ¹
Creatinina(ng/dL)	2,40(1,50)	3,00(1,84)	0,032 ¹
Clearence de Creatinina(ml/minuto/1.73m ²)	24,00(15,50)	19,45(11,30)	0,212 ¹
Relação Alb/Cr Urinária	72,60(1008,30)	342,30(1172,13)	0,039 ¹
Glicose(mg/dl)	93,00(29,50)	95,75(38,70)	0,841 ¹
Hemoglobina(ng/dL)	11,45(1,88)	12,60(2,40)	0,003 ¹
PCR (us) mg/dL	0,24(0,80)	0,03(0,28)	0,045 ¹
Cálcio(ng/dL)	9,20(0,90)	9,30(0,90)	0,732 ¹
Fósforo(ng/dL)	4,20(1,20)	4,00(1,10)	0,201 ¹
Ácido Úrico (mg/dL)	6,75(3,00)	6,80(2,00)	0,907 ¹
Paratormônio-intacto (PTHi) (ng/dL)	162,00(161,20)	174,00(152,50)	0,394 ¹
Fosfatase Alcalina (ng/dL)	224,50(117,00)	218,50(98,80)	0,155 ¹
Albumina(ng/dL)	4,25(0,58)	4,30(0,50)	0,488 ¹
Magnésio(ng/dL)	2,30(0,40)	2,30(0,40)	0,842 ¹
25-OH Vitamina D3(ng/dL)	32,05(12,00)	32,85(11,88)	0,507 ¹
Ferritina(ng/dL)	161,00(256,00)	191,00(237,00)	0,511 ¹
Testosterona Total(ng/dL)	500,48(183,51)	512,00(232,78)	1,000 ¹
Reserva alcalina (CO2 total) (ng/dL)	26,00(4,20)	24,00(4,10)	0,058 ¹

Nota: Mediana (Amplitude interquartil). Relação Alb/Cr urinária: Relação Albumina/Creatinina urinária; PCR (us): Proteína C Reativa ultrassensível. ¹p-valor do teste de Mann-Whitney.

Na tabela 23 temos o modelo multivariado de Poisson (PAULA, 2004) para a ocorrência da sarcopenia, que incluiu as seguintes variáveis: idade, gênero, GNC, IMC, GV, AF, IPAQ, TCR, uso de BRA e IECA consumo diário de proteína, níveis de IL-10 e IL-6, Creatinina sérica, Relação albumina/creatinina na urina, Hemoglobina, PCRus, Fosfatase alcalina e Reserva alcalina. As variáveis que permaneceram conjuntamente significativas foram: ângulo de fase (p-valor < 0,001), IL-6 (p-valor = 0,020) e creatinina (p-valor = 0,024). Podemos observar ainda que o aumento de uma unidade do ângulo de fase promove uma redução de 63,6% (RP = 0,364) no risco para sarcopenia, enquanto o incremento de 1 unidade do IL-6 eleva o risco de ocorrência de sarcopenia em 0,6% (RP = 1,006). Por fim, elevação de uma unidade nos níveis de creatinina acarretam a redução de 21,2% no risco para sarcopenia. Na figura 11 demonstra-se a curva ROC referente ao modelo multivariado o qual apresenta uma área de 0,849, que indica um bom poder preditivo para o desfecho estudado.

Tabela 23 - Modelo Multivariado para ocorrência da Sarcopenia.

Fator avaliado	RP	IC (95%)	p-valor ¹
AF (Xo)	0,364	0,259 - 0,511	<0,001
IL-6 pg/mL	1,006	1,001 - 1,011	0,020
Creatinina(ng/dL)	0,788	0,641 - 0,969	0,024

Nota: AF - Ângulo de fase; IL-6: Interleucina 6. ¹p-valor do teste de Wald. RP = Razão de Prevalência. IC = Intervalo de Confiança.

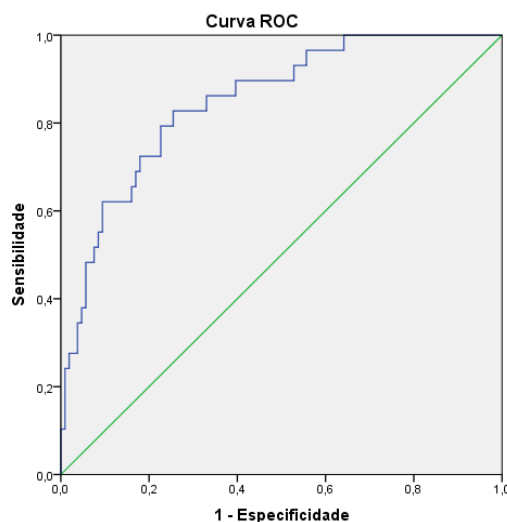


Figura 12 - Curva ROC para estimativa da Sarcopenia (Área = 0,849, p-valor < 0,001, IC (95%) = [0,774;0,924]).

5. DISCUSSÃO

A DRC representa condição favorável ao aparecimento dos distúrbios nutricionais como DPC e sarcopenia. A inflamação crônica, o aumento do stress oxidativo, dos níveis de angiotensina 2 e da miostatina, o comportamento sedentário e a queda dos níveis de hormônios anabólicos como o IGF-1 estão implicados na fisiopatologia do aumento do catabolismo proteico muscular nesses indivíduos (FAHAL, 2014b; CARRERO *et al.*, 2016b; WANG *et al.*, 2017; WATANABE; ENOKI; MARUYAMA, 2019; KOSHIKAWA *et al.*, 2020; SABATINO *et al.*, 2020a; NOCE *et al.*, 2021).

Apesar do aumento da morbidade, fragilidade, internações e da mortalidade associados à sarcopenia nos pacientes com DRCTC, os estudos sobre o tema são escassos. Além disso, nos indivíduos com DRCTC, o papel de fármacos frequentemente utilizados nesta população, como os bloqueadores da ação da angiotensina 2 e os diuréticos, e dos níveis de marcadores inflamatórios na ocorrência da sarcopenia urêmica ainda não foram definidos.

Nosso estudo de modo transversal avaliou a prevalência e os fatores associados a sarcopenia em 139 pacientes com DRC apresentou uma prevalência de sarcopenia de 20,9% e de 2,9% para sarcopenia grave. Além disso, o ângulo de fase determinado pela bioimpedância, e os níveis de IL-6 e a creatinina sérica foram associadas de forma independente com maior risco de sarcopenia nesta população.

A prevalência de sarcopenia em nosso estudo de 20,9%, teve valor aproximado ao descrito por outros autores. Souza *et al.*, 2017 avaliando 100 pacientes com DRC estágios G2-5, com objetivo de avaliar os fatores associados a sarcopenia, demonstraram uma prevalência de 11,9% pela diretriz de EWGSOP 1 e de 28,7% pela FNIH sarcopenia Working Group (SOUZA *et al.*, 2017).

Zhou *et al.*, 2018 avaliaram a correlação entre Massa Muscular com a TFG medida e a massa muscular, força e equilíbrio com o estágio da DRC. Foram analisados 148 pacientes DRC estágios G3-5, utilizando os critérios do EWGSOP 1. A composição corporal foi avaliada pelo DEXA, e força pelo HGST, o equilíbrio pela escala de Berg e a TFG medida pelo clearance de iohexol. Os autores descreveram uma prevalência de sarcopenia de 14%, sendo maior nos homens que nas mulheres (16% x 8% respectivamente) (ZHOU *et al.*, 2018).

Com relação a associação entre TFGe e estágio da DRC com a sarcopenia, não foi encontrada correlação estatisticamente significante entre essas variáveis com a sarcopenia em nosso estudo. Embora alguns estudos correlacionem o avanço do estágio da DRC e a queda da TFGe com o aumento da prevalência da sarcopenia como o estudo de Moon *et al.*, 2015, onde analisaram a presença de sarcopenia, com a TFGe em estudo populacional com 11.625 indivíduos, acima de 40 anos com média de idade de 57,1 anos. Os autores encontraram uma prevalência de sarcopenia que se relacionava como o avanço do estágio da DRC, sendo para função renal normal, estágios G1-2, e para os estágios G3-5 de: 2.6%, 5.6%, e 18.1% em homens e 5.3%, 7.1%, e 12.6% em mulheres respectivamente (MOON *et al.*, 20215).

O mesmo ocorreu no estudo de Sharma *et al.*, 2014 analisaram 11643 indivíduos DRC estágios G2-5, maiores de 20 anos, a composição corporal foi analisada pelo DEXA, e o índice de massa muscular apendicular foi usado para definir a perda de muscular segundo a diretriz do EWGSOP 1. Pacientes com TFGe $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$ foram excluídos do estudo. Os autores encontraram uma prevalência de sarcopenia maior e progressiva entre os indivíduos com menores TFGe, sendo de 34,1% no TFGe= $15\text{-}29\text{ml/min/1.73m}^2$ (estágio G4).

Na análise multivariada a associação do TFGe (estágio G4) com a sarcopenia se manteve apenas nos indivíduos > 60 anos, denotando o impacto da variável idade sobre a TFGe. Também na modelo multivariado, a sarcopenia se associou de forma independente com o

gênero masculino e menor IMC, tanto nos indivíduos maiores quantos nos menores de 60 anos de idade. Os achados destes autores corroboram o impacto da idade sobre a sarcopenia em indivíduos com DRC (SHARMA *et al.*, 2014).

Outros não demonstram tal associação, como os relatos Souza *et al.*, 2017 avaliando 100 pacientes com DRC estágios G2-5, com objetivo de avaliar os fatores associados a sarcopenia demonstraram maior prevalência desta condição nos pacientes com TFG <45ml/min/1.73m² (estágios G3b-5) em comparação com TFG >45ml/min/1.73m² (estágios G3a-2) (34,5% vs 65,5% respectivamente), porém esses achados não foram estatisticamente significantes (SOUZA *et al.*, 2017).

Sobre a avaliação do parâmetro idade, em nosso estudo os indivíduos com sarcopenia apresentaram maior média de idade, os mesmos eram do gênero feminino e tinham menor IMC quando comparado aos não-sarcopênicos. Porém, apenas a idade e o IMC tiveram significância estatística na análise bivariada.

Nos estudos que avaliaram a prevalência de sarcopenia de acordo com a idade nos pacientes com DRCTC, utilizaram a diretriz do EWGSOP, ela variou entre 5,9% e 12,3% nos indivíduos menores de 65 anos (PEREIRA *et al.*, 2015; FERNANDES *et al.*, 2019), entre 11,9% a 37% nos maiores de 65 anos (SOUZA *et al.*, 2017; DIERKES *et al.*, 2018), podendo chegar a 55% de prevalência nos indivíduos maiores de 75 anos, além disso, os indivíduos mais idosos tinham menor grau de atividade física e menor força muscular (D'ALESSANDRO *et al.*, 2018).

Dierkes *et al.*, 2018 avaliaram 208 pacientes com DRC, sendo 112 pacientes DRCTC estágios G3-5, setenta e dois transplantados renais e 24 em hemodiálise, com objetivo de correlacionar parâmetros nutricionais com a composição corporal desses indivíduos. A BIA foi usada para mensurar massa muscular e massa gorda, e o HGST utilizado para medir a força muscular dos pacientes. A prevalência de sarcopenia, utilizando a diretriz do EWGSOP, foi de 35%, sendo de 37% nos pacientes com DRCTC, 32% nos transplantados e 42% naqueles em HD. Os fatores relacionados de forma independente com aumento do risco de sarcopenia foram a idade, o gênero feminino, e número de medicações utilizadas por dia (DIERKES *et al.*, 20218).

As alterações decorrentes do envelhecimento, como aumento da inflamação crônica e da resistência à insulina, denominadas de resistência anabólica do idoso, estão implicadas na fisiopatologia da sarcopenia relacionada ao envelhecimento (MORTON *et al.*, 2018), onde se inicia uma perda progressiva e anual de 1 a 2% de massa e 1,5 a 5% de força muscular (GOODPASTER *et al.*, 2006; KELLER; ENGELHARDT, 2013).

Nos homens a perda anual de massa muscular é de 1% enquanto nas mulheres é de 0,5%. Em indivíduos acima de 75 anos o processo anual de perda de força muscular se acentua, sendo de 3 a 4% ao ano nos homens e de 2.5 a 3% nas mulheres (MITCHELL *et al.*, 2012). Além disso, esses achados são mais expressivos em homens que nas mulheres. Deste modo, sabendo-se que a sarcopenia urêmica tem uma fisiopatologia própria e que a prevalência dos idosos com DRCTC é elevada, a idade e o gênero podem se apresentar como fatores confundidores quando os avaliamos a presença de sarcopenia nos indivíduos com DRC (STENVINKEL *et al.*, 2016).

O IMC é o índice mais utilizado como marcador nutricional na literatura, estando relacionada com desfecho e qualidade de vida tanto na população com DRC (CARRERO *et al.*, 2013; ANDROGA *et al.*, 2017).

Em nosso estudo foi observado que os pacientes classificados como sarcopênicos tinham menores medianas de Índice de Massa Corporal quando comparados aos não-sarcopênicos, e este achado foi estatisticamente significativo na análise bivariada. No modelo multivariado, porém, o IMC não demonstrou ser variável independente para a sarcopenia.

Ishikawa *et al.*, 2018, em estudo que analisou 260 pacientes idosos, maiores de 65 anos, DRC estágios G3-G5, demonstraram que o IMC dos pacientes com sarcopenia era menor que os indivíduos não-sarcopênicos, tanto na análise bivariada e quanto nos modelos ajustados (ISHIKAWA *et al.*, 2018).

A associação entre menor IMC e menor massa muscular foi descrito por Harada *et al.*, 2017 que analisaram 266 pacientes, maiores de 60 anos, DRC estágios G3-5 com objetivo de correlacionar a mortalidade cardiovascular com a perda de massa muscular, avaliada pela área de secção transversal do músculo psoas por tomografia computadorizada (índice do músculo psoas). A prevalência de sarcopenia encontrada foi de 41,3%, e foi demonstrado menor IMC entre os pacientes com menor índice do Músculo Psoas, durante o seguimento de 3 anos do estudo (HARADA *et al.*, 2017).

Esses achados diferem dos encontrados por Souza *et al.*, 2017 foram avaliados os fatores relacionados a sarcopenia em 100 pacientes com DRC estágios G2-G5, utilizando os critérios do EWGSOP 1 e do FNIH Sarcopenia Project (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014), e descreveram que os pacientes com sarcopenia tinham maior IMC que os não-sarcopênicos na análise bivariada. Após ajuste para as variáveis confundidoras, gênero, idade, velocidade de marcha, nível de atividade física e capacidade funcional e TFG_e, o maior IMC se mostrou com fator independente associado a sarcopenia na população avaliada. Este achado pode ter sido encontrado pela limitação do IMC em avaliar a real composição corporal dos pacientes analisados (SOUZA *et al.*, 2017).

Apesar do IMC ser o parâmetro de classificação nutricional mais utilizado em ensaios clínicos e populacionais, inclusive nos pacientes com DRC (FOUQUE *et al.*, 2008), ele apresenta limitações intrínsecas para o diagnóstico de obesidade e sarcopenia (SHARMA; HAWKINS; ABRAMOWITZ, 2014; LORENZO *et al.*, 2020), pois não diferencia massa gorda e massa muscular.

Em nosso estudo não foi demonstrada associação entre o IMC e a sarcopenia, de modo similar a outros autores. Diferenças na avaliação da composição corporal entre o IMC e métodos mais acurados de composição corporal foram encontrados por Androga *et al.*, 2017 em estudo que avaliou 1101 indivíduos.

Os autores tiveram como objetivo de comparar a relação entre composição corporal, avaliado pela DEXA, e a mortalidade entre indivíduos com TFG_e maior e menor que 60ml/min. Nos indivíduos com TFG_e<60ml/min a prevalência de indivíduos classificados como sarcopênicos e obesidade sarcopênica foi de 12,5% e 9,7% e os respectivos IMC foram de 21,7 e 25,5kg/m². Esses achados ressaltam a diferença de classificação entre os métodos e a incapacidade do IMC em determinar a composição corporal dos pacientes (ANDROGA *et al.*, 2017).

Do mesmo modo, Sharma *et al.*, 2014, avaliando 11643 indivíduos, estágios DRC G2-4, avaliaram a relação entre composição corporal e TFG_e. A presença de obesidade e sarcopenia foi feita a partir da avaliação da muscular e massa gorda obtidas pelo DEXA, e esses resultados foram comparando com o IMC. Os autores descreveram que o IMC, comparado como DEXA subestimou a obesidade em todos os níveis de TFG_e. Nos pacientes com estágio G4 por exemplo, 71% daqueles classificados como obesos pelo DEXA apenas 41% foram classificados com obesos pelo IMC. Da mesma forma, 61% dos pacientes classificados pelo IMC como não-obesos, tinham sarcopenia pelo DEXA. O autor sugere que, devido às limitações do IMC a avaliação da composição da corporal da população com DRC deve utilizar métodos mais precisos sempre que possível (SHARMA *et al.*, 2014).

O AF é um parâmetro da BIA calculado a partir dos valores de reactância e resistência elétricas. A reactância expressa a integridade das membranas celulares e sua capacidade de estocar energia, enquanto a resistência se correlaciona com o volume dos compartimentos de água e a quantidade total de fluidos no corpo (LUKASKI *et al.*, 2017). Desse modo o AF reflete, além da massa celular corporal total, a distribuição da água corporal entre os compartimentos intra e extracelular (HAN *et al.*, 2018). Valores elevados de AF sugerem aumento da celularidade, como por exemplo maior massa celular corporal traduzida como maior massa livre de gordura, da integridade e funções celulares (VINCENZO *et al.*, 2020).

Na prática clínica o AF apresenta boa correlação com força (REIS *et al.*, 2019) e massa muscular (HAN *et al.*, 2019; HIROSE *et al.*, 2020; KOSOKU *et al.*, 2020). Os menores valores de AF estão associados com pior desfecho clínico (BANSAL *et al.*, 2018), aumento da inflamação crônica, do stress oxidativo (ZOURIDAKIS *et al.*, 2016) e do estado nutricional (HAN *et al.*, 2018, 2019; KOSOKU *et al.*, 2020) em portadores de doenças crônicas como a DRC e o câncer, (GRUNDMANN; YOON; WILLIAMS, 2015) e também nos idosos (KILIC *et al.*, 2017; YAMADA *et al.*, 2019).

Além disso, o AF demonstrou ser um preditor de função muscular (YAMADA *et al.*, 2019) e a recente diretriz do EWGSOP 2019 determinou que ele pode ser utilizado como um marcador de qualidade muscular na avaliação da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Nosso estudo apresentou pacientes com sarcopenia que tiveram as menores medianas de AF que os não-sarcopênicos (4.5° vs 5.6°) e este achado foi estatisticamente significativo na análise bivariada. Na análise multivariada, após exclusão das variáveis confundidoras (idade, gênero, IMC, teste de caminhada rápida, níveis de hemoglobina e relação albumina/Creatinina na urina) foi demonstrado que o AF é um preditor independente para sarcopenia. Além disso, foi determinado que aumento de 1 unidade do Ângulo de Fase se associou a diminuição do risco de sarcopenia em 63,6% na população com DRCT avaliada.

Kosoku *et al.*, 2020 avaliaram o valor preditor do AF e IMC, utilizados como marcadores nutricionais, em prever a ocorrência de sarcopenia em 210 pacientes transplantados renais. A diretriz utilizada foi do AWGS (CHEN *et al.*, 2014) A média de idade foi de 55 anos, a TFG média foi de 54 ml/min e a prevalência de sarcopenia de 11,1%. Após o ajuste para fatores confundidores como gênero, idade, tempo pregresso de hemodiálise, tempo após transplante, presença de diabetes, níveis de hemoglobina e TFG, tanto o IMC como o Ângulo de Fase demonstraram relação independente com a sarcopenia (KOSOKU *et al.*, 2020).

Os valores médios de AF foram de 4.3° e 4.8° para os pacientes sarcopênicos e não-sarcopênicos respectivamente. Além disso, os autores sugeriram que os valores de probabilidade pré-teste para sarcopenia em pacientes transplantados renais seriam de 4.46° para o AF e de 20,5 kg/m² para o IMC (KOSOKU *et al.*, 2020). Estes valores de AF citados pelo autor como preditores de sarcopenia foram semelhantes aos nossos achados.

No entanto, Reis *et al.*, 2019 não demonstraram os mesmos resultados. Os autores avaliaram a associação do AF com a sarcopenia em 129 pacientes transplantados renais. Para o diagnóstico de sarcopenia foi utilizada a diretriz do EWGSOP 1 sendo a força muscular avaliada pelo HGST, a massa muscular pela BIA e IMMA, e a performance muscular pelo teste de caminhada de 4 minutos (REIS *et al.*, 2019).

Os pacientes foram então divididos em 2 grupos de acordo com o tercil do AF: Grupo 1 (1º tercil $< 6.2^\circ$ em homens e $< 5.8^\circ$ em mulheres) e Grupo 2 (2º e 3º tercís) e as variáveis de sarcopenia e seus componentes foram avaliadas. Os autores descreveram que apenas o HGST se associou com os menores tercís de AF, enquanto a sarcopenia e seus outros componentes (Massa Muscular e Performance Muscular) não demonstraram correlação nos indivíduos avaliados (REIS *et al.*, 2019).

A diferença de resultados encontrada entre nosso estudo e o de Reis *et al.*, 2019 com os presentes autores parece decorrer dos pontos de corte mais altos para Ângulo de fase adotados e da média de idade mais baixa da população avaliada.

O Ângulo de Fase, além de ser um parâmetro útil no diagnóstico das alterações de composição corporal e da sarcopenia nos pacientes com DRC, pode ser utilizado para diagnóstico e manejo dos distúrbios nutricionais, como a DPC, como também no manejo hídrico destes indivíduos. O AF foi demonstrado como variável independente como a estado de hiper-hidratação, a idade avançada e a progressão dos estágios da doença renal em alguns estudos nesta população (HAN *et al.*, 2018; HAN *et al.*, 2019).

Han *et al.*, 2018 comparando dois grupos de pacientes (Grupo 1: 80 pacientes DRC Estágio G5 e Grupo 2: 80 pacientes em diálise peritoneal) submetidos a Bioimpedância por Espectroscopia (BIS), média de idade de 56,9 anos, o AF se associou de forma independente com a idade, o Índice de Massa Magra Corporal, e com o estado de hiper-hidratação nos dois grupos avaliados. Além disso, o Valor de AF de 4.5° foi considerado bom preditor no diagnóstico de DPC a partir de valores de albumina, índice de Massa Magra Corporal e do índice de Risco Nutricional no Idoso (HAN *et al.*, 2018).

Em outro estudo Han Byoung-Geun *et al.*, 2019 analisaram a composição corporal e parâmetros nutricionais em 219 pacientes com DRC estágio 5 divididos em dois grupos (diabéticos vs não-diabéticos). Dos 135 pacientes diabéticos avaliados aqueles considerados malnutridos, ou seja, com AF $< 4.17^\circ$, se correlacionaram de forma independente com o TFG_e, os níveis de albumina e com o Índice de Massa Magra corporal (HAN *et al.*, 2019).

Embora os estudos descritos associem o AF com a presença de sarcopenia na população com DRC, o nosso relato foi pioneiro em demonstrar essa correlação nos indivíduos com DRC em tratamento conservador. Além disso, demonstramos os valores de referência para a suspeição diagnóstica desta condição, e que podem ser utilizados na prática clínica.

Em nosso estudo, a prevalência de sarcopenia grave, avaliada pela alteração do teste de caminhada rápida, foi baixa. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Reis *et*

al., 2019 que avaliando 129 pacientes transplantados renais, encontraram uma prevalência de sarcopenia grave de 5,7%.

A análise da prevalência de sarcopenia na população com DRC é variável e parte disso é decorrente da falta de uniformização dos parâmetros e índices que avaliam tanto a massa como aqueles que medem a performance muscular nesses pacientes, conforme foi demonstrado por Wilkinson *et al.*, 2019 ao avaliarem 100 pacientes em hemodiálise. Para estimar a massa muscular apendicular os autores utilizaram a DEXA e os valores foram corrigidos para Altura, Altura ao quadrado, massa corporal e índice de massa corporal para determinar os diferentes índices musculares (WILKINSON *et al.*, 2019).

Para estimar a performance muscular foram utilizados o HGST, o teste de sentar e levantar, o TCR de 4 metros, e o SPPB (Bateria de Testes de Performance Curta). Após análise dos coeficientes médios os autores concluíram que o Índice de Massa Muscular corrigido pelo percentual de gordura corporal representava a melhor associação com os testes de performance física dos pacientes (WILNKINSON *et al.*, 2019). Na população DRC em tratamento conservador, no entanto, não existem estudos comparando os diferentes modos de correção do índice de massa muscular.

Além disso, nosso estudo apresentou que os pacientes com sarcopenia apresentaram na análise bivariada menor mediana no teste de velocidade de marcha pelo TCR, e de forma significativa que os não-sarcopênicos porém, este achado não prevaleceu no modelo multivariado. Resultados semelhantes, na análise bivariada, foram encontrados por Souza *et al.*, 2017, que ao avaliar a prevalência e os fatores associados sarcopenia em 100 pacientes com DRC, estágios G2 a G5, verificou que os pacientes com sarcopenia apresentavam menor velocidade de marcha no TCR de 3 metros, que os não-sarcopênicos, e este achado foi estatisticamente significativo tanto na análise bivariada quanto no modelo multivariado (ZOUZA *et al.*, 2017).

Quando comparamos o TCR entre os estágios da DRC, nosso estudo demonstrou queda progressiva de velocidade de marcha nos estágios G3a, G3b e G4 e de forma estatisticamente significativa. Nossos achados foram semelhantes aos descritos por Zemp *et al.*, 2019 que em revisão da literatura de mais 51 estudos envolvendo 4560 indivíduos com DRC em tratamento conservador e em TSR, descreveram uma queda progressiva da velocidade de marcha com o avanço da gravidade da DRC de $2,10 \pm 0,40$ m/s no estágio G3, $1,70 \pm 0,50$ m/s no estágio G4 e $1,70 \pm 0,40$ m/s no estágio G5 respectivamente (ZEMP *et al.*, 2019).

Em nosso estudo, embora tenhamos demonstrado associação entre os testes de performance muscular, avaliado pelo TCR, com o estágio da DRC e a presença de sarcopenia,

mas não com os testes de força muscular, avaliados pelo HGST, alguns autores, como Roshanravan *et al.*, 2015, descrevem a correlação positiva entre esses dois parâmetros musculares com a queda da TFG. Os autores avaliaram a associação entre a Clearance de Creatinina medido com parâmetros de volume muscular, performance e força muscular, em uma coorte de 826 pacientes idosos, maiores de 65 anos, média de idade 74 anos (ROSHANRAVAN *et al.*, 2015).

O volume e a qualidade muscular foram avaliados por tomografia computadorizada da panturrilha direita, a força muscular pela contração isométrica do joelho com a utilização de um dinamômetro e a performance muscular através da velocidade de marcha de 7 metros e do teste de caminhada de 400 metros. Entre os 184 idosos com Clcreatinina $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ os resultados demonstraram que cada decréscimo em 10ml/min/1.73m^2 de clearance se correlacionou com diminuição de 0,01 (IC 95%, 0,004-0,017) m/s na velocidade de marcha de 7 metros e 0,008 (IC de 95%, 0,002-0,014) m/s e na velocidade de caminhada de 400 metros, além da diminuição de 28 (95% CI, 0,8-55) mm^2 de área de secção muscular e menos 0,15 (95% CI, 0,04-0,26) mg/cm^3 de densidade muscular (ROSHANRAVAN *et al.*, 2015).

Em relação ao nível de atividade física diária, os indivíduos com DRC apresentam alta prevalência de sedentarismo e inatividade física, sendo mais frequente quando a TFG $< 45\text{ml/min}$, conforme demonstrado por estudos populacionais (GLAVINOVIC *et al.*, 2018). O sedentarismo na população com DRC parece estar relacionado com a perda progressiva da taxa filtração glomerular e as complicações urêmicas, como a acidose metabólica e a inflamação crônica, e nutricionais da doença. As consequências da inatividade física nessa população são perda de massa muscular e piora da performance neuromuscular, cardiorrespiratória e cognitiva (ZELLE *et al.*, 2017).

Em nosso estudo não encontramos associação entre o estágio da DRC e o nível de atividade física dos pacientes avaliados. Apesar dos indivíduos classificados com sarcopenia terem um comportamento mais sedentário e/ou irregularmente ativo, este achado não foi estatisticamente significativo.

Embora não existam, para nosso conhecimento, estudos que tenham avaliado de forma direta o nível de atividade física em pacientes com DRC e sarcopenia, de forma inversa, a metanálise publicada por Zhu *et al.*, 2020 que avaliaram 353.975 indivíduos em 14 estudos, determinou uma diminuição de 2% do risco de desenvolver DRC para cada incremento de 10 metros/hora/semana de atividade física (ZHU *et al.*, 2020).

Outro dado de relevância se refere ao fato de que, embora o comportamento sedentário e o baixo grau de atividade física sejam um fator modificável nos pacientes com DRC, ele não

se reverte de forma completa após o transplante renal (ZELLE *et al.*, 2017; MALLAMACI *et al.*, 2020). Apesar da modificação desse comportamento ter por base o exercício físico e a nutrição mais estudos relacionando o papel do sedentarismo e da inatividade física sobre a sarcopenia são necessários.

No corpo humano, 98% da creatina está armazenada na musculatura esquelética na forma de creatina-fosfoquinase, responsável pela produção de energia para contração muscular relacionando-se com o desempenho da atividade física. A creatinina é produto direto do metabolismo da creatina, e seus níveis séricos sofrem variação direta com os níveis de massa muscular, ingestão de proteína animal, idade, gênero, presença de doenças crônicas e uso de alguns fármacos. As duas fontes corporais de creatina advêm da dieta, em especial a proteína de origem animal, ou da produção endógena, a partir de reações enzimáticas envolvendo os aminoácidos Arginina, Glicina e Metionina, no fígado e nos rins. A creatinina por sua vez é produzida a partir da conversão espontânea e não-enzimática da creatina (THONGPRAYOON; CHEUNGPASITPORN; KASHANI, 2016; AMADO DIAGO; AMADO SEÑARIS, 2020; KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2020).

Utilizada como marcador de função renal na população geral e com DRC (LEVEY *et al.*, 2009), a creatinina sérica é livremente filtrada e excretada pelos rins (KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2020) e esta excreção apresenta uma queda progressiva nos pacientes com DRCTC em paralelo com a piora da TFG_e (TYNKEVICH *et al.*, 2014) estando associada com aumento da mortalidade.

O papel da creatinina como marcador de qualidade muscular foi ponto de relevância do nosso estudo onde foi demonstrado que os pacientes sarcopênicos apresentavam menores níveis de creatinina sérica que os não-sarcopênicos. Este resultado apresentou significância estatística tanto na análise bivariada quanto no modelo multivariado, sendo a creatinina um fator independente para sarcopenia na população com DRC avaliada.

A associação da creatinina com massa muscular e mortalidade é descrito em diversos estudos, tanto na população geral (KIM *et al.*, 2016; THONGPRAYOON; CHEUNGPASITPORN; KASHANI, 2016; TOSATO *et al.*, 2017) como na DRC (PATEL *et al.*, 2013; YANISHI *et al.*, 2019; POST *et al.*, 2019). Nos indivíduos com DRCTC porém, os estudos associando a creatinina com sarcopenia ainda são escassos e apresentam resultados conflitantes (SOUZA *et al.*, 2017; DIERKES *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2020).

Como nos relatos de Patel *et al.*, 2013 que analisaram 118 pacientes em HD, comparando a massa magra corporal avaliada por DEXA com aquela estimada por equação padrão que utiliza os níveis de creatinina sérica, e encontraram correlação estatisticamente

significativa entre os métodos (PATEL *et al.*, 2013). Yanishi *et al.*, 2019 avaliando 62 pacientes transplantados renais compararam a massa muscular esquelética, medida através (IMMA) pelo DEXA, com a avaliada pela razão Creatinina/Cistatina C (Cr/CistatinaC), calculada pelos níveis de creatinina e cistatina C séricas. Os autores encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre a razão Cr/CistatinaC com o Índice de Massa Muscular medido pelo DEXA, tanto em homens quando em mulheres. Além disso, com relação as mulheres, os homens tinham maior massa muscular pelo DEXA, pela razão Cr/CistatinaC, e maiores níveis médios de creatinina basal. Eles concluíram que a razão Cr/Cistatina C pode ser uma alternativa para avaliar a massa muscular em pacientes transplantados renais (YANISHI *et al.*, 2019).

Já na população com DRCTC analisada nos estudos Souza *et al.*, 2017, foi avaliado a relação da sarcopenia com fatores inflamatórios e bioquímicos, em 100 pacientes DRC estágios G2 a G5. Os autores descreveram que, comparando os pacientes sarcopênicos com os não-sarcopênicos, os níveis de creatinina eram menores nos primeiros e de forma significativa (1,5(1,00-6,24) vs 2,00(1,00-6,24) respectivamente; $p < 0,001$). Esta associação, porém, não se manteve após ajuste para as demais variáveis confundidoras (SOUZA *et al.*, 2017).

De modo semelhante, Dierkes *et al.*, 2018 avaliaram 112 pacientes com DRC estágios G3-5, 72 transplantados renais e 24 pacientes em Hemodiálise com objetivo de elucidar a correlação entre composição corporal, status nutricional e parâmetros musculares. A prevalência de sarcopenia, utilizando os critérios do EWGSOP 1 encontrada foi de 35% no grupo DRCTC, 42% no grupo HD e 32% no grupo transplantado. Embora na análise bivariada a creatinina tenha se correlacionado de forma significativa com a sarcopenia, este achado não se manteve na análise multivariada (DIERKES *et al.*, 2018).

Lin *et al.*, 2020, avaliaram a correlação entre parâmetros musculares com a razão Creatinina/CistatinaC, em 272 pacientes, estágio G1-G5 de DRC, média de idade de 66,5 anos. A massa muscular foi avaliada por Bioimpedância elétrica e a força através do HGST. Os resultados demonstraram que, embora a creatinina sérica tenha se correlacionado de forma significativa com a massa muscular, na análise multivariada apenas a razão Cr/CistatinaC se mostrou um preditor independente de massa e força muscular na população com DRC avaliada (LIN *et al.*, 2020).

Embora estudos em pacientes com DRC em TSR apontem a correlação direta entre creatinina sérica com a massa muscular (PATEL *et al.*, 2013), nosso estudo demonstrou associação significativa deste marcador de função renal com a presença de sarcopenia. Sabe-se que os rins contribuem com cerca de 20% da síntese endógena do ácido guanidinoacético,

precursor direto produção de creatina no corpo humano (EDISON *et al.*, 2007). Sendo assim, a associação de perda progressiva de função renal associado a baixa ingesta de proteína animal, nos indivíduos com DRC, poderia promover um balanço negativo de creatina corporal nesses pacientes, o que poderia favorecer o aparecimento de sarcopenia, fadiga, perda de cognição, piora na qualidade de vida e aumento de mortalidade (POST *et al.*, 2019).

Contudo, em nossa pesquisa quando comparados os pacientes com e sem diagnóstico de sarcopenia com relação ao estágio da DRC e o consumo diário de proteína acima ou abaixo de 0,8g/kg/dia, não houve significância estatística.

Com relação a ingesta proteica achados semelhantes foram descritos por Vettoretti, *et al.*, 2019 ao avaliar fatores nutricionais, comportamentais e inflamatórios em 113 pacientes com DRC, estágio G3b-G5, para a presença de sarcopenia. Os autores não encontraram diferença na ingesta de macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) entre os indivíduos classificados com e sem sarcopenia. Desse modo, novos estudos devem ser conduzidos para avaliar o papel das alterações do metabolismo endógeno e exógeno da creatina, e da ingesta proteica no aparecimento da sarcopenia nos pacientes com DRC (VETTORETTI *et al.*, 2019).

Ainda na população com DRC estudada, foi demonstrada uma relação estatisticamente significativa entre os menores valores de hemoglobina e de proteinúria, avaliada pela relação albumina/creatinina urinária, nos indivíduos classificados com sarcopenia em relação aos não-sarcopênicos, na análise bivariada. No modelo multivariado, porém, esses achados não permaneceram relacionados de forma isolada com a sarcopenia.

Resultados semelhantes foram obtidos por Pereira *et al.*, 2015 que após avaliarem uma amostra de 287 portadores de DRC estágios G3-G5, para a sarcopenia. Os autores utilizaram três diferentes critérios diagnósticos para a perda de massa muscular (antropometria, avaliação subjetiva global e bioimpedância) e descreveram menores níveis de hemoglobina entre os pacientes com sarcopenia. Além disso, durante o seguimento de 40 meses, os pacientes não-sobreviventes tinham também menores níveis de hemoglobina que os sobreviventes (PEREIRA *et al.*, 2015).

Ishikawa *et al.*, 2018 avaliaram 260 pacientes com DRC estágio G3 a G5 e os fatores associados com a sarcopenia nessa população. Os autores descreveram associação entre menores níveis de hemoglobina e maiores níveis de proteinúria urinária, avaliada pela relação proteína/creatinina urinária, entre os pacientes com sarcopenia. Na análise multivariada, no entanto, esses fatores não mantiveram essa correlação. Esses achados diferem do nosso estudo onde os menores níveis de hemoglobina e proteinúria se correlacionaram de forma significativa com a sarcopenia na análise bivariada (ISHIKAWA *et al.*, 2018).

Nenhum estudo demonstrou de que modo os níveis de hemoglobina e proteinúria de correlacionam, do ponto de vista fisiopatológico, com a sarcopenia até a presente data.

Novos estudos populacionais devem ser conduzidos de forma a avaliar de forma mais detalhada a associação entre a hemoglobina, proteinúria e outros marcadores laboratoriais com a sarcopenia na população com DRC em tratamento conservador.

A inflamação crônica e o aumento do marcadores inflamatórios como a Proteína C-Ultrassensível, IL-6 e TNF- α estão relacionados com o aumento da degradação da massa muscular e aparecimento de sarcopenia em idosos (MORTON *et al.*, 2018a, KOSHIKAWA *et al.*, 2020) e nos pacientes com DRC, onde a inflamação está implicada na fisiopatologia de distúrbios nutricionais como caquexia, DPC além de sarcopenia (CARRERO *et al.*, 2013; WANG; MITCH, 2014; RAPA *et al.*, 2020).

Os mecanismos fisiopatológicos através dos quais a elevação dos marcadores inflamatórios promovem alterações da massa muscular são diversos e envolvem desbalanço no turnover proteico muscular com ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, morte celular e apoptose, aumento da adiposidade muscular, principalmente nos pacientes com resistência à insulina, e desregulação das células satélites, comprometendo a capacidade de regeneração do músculo (CHHETRI *et al.*, 2018).

Em nosso estudo, os pacientes com sarcopenia apresentaram níveis mais elevados de PCR (us), IL-6, IL-10, IL-2 e TNF- α que os não-sarcopênicos porém, na análise bivariada, apenas o primeiro teve significância estatística. No modelo multivariado, no entanto, apenas os níveis de IL-6 se correlacionaram de forma independente com a sarcopenia. Além disso, foi definido que o aumento da 1 unidade deste marcador aumenta o risco de sarcopenia em 6%.

O TNF- α exerce importante papel no aumento do catabolismo proteico muscular nos estados inflamatórios crônicos. A ligação dessa citocina com seu receptor no miócito leva a ativação do sinalizador NF κ - β , que, ao migrar para o núcleo celular, regula os atrogenes MURF-1 e Atrogina e o sistema ubiquitina-proteassoma promovendo proteólise (SHARMA; DABUR, 2020).

Com relação as alterações do metabolismo muscular causados pela IL-6 os mecanismos parecem estar ligados ao desbalanço do turnover proteico muscular com aumento da proteólise, por ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, associado a bloqueio da síntese proteica, decorrente do bloqueio da sinalização da via do IGF-1-Akt/m-TOR causados por essa citocina (SHARMA; DABUR, 2020).

Para elucidar o tema Zhang *et al.*, 2009 conduziram estudo com modelo animal com objetivo de avaliar os mecanismos através do qual IL-6 promove perdas de massa muscular. Os

autores compararam os níveis de citocinas inflamatórias e volume muscular entre ratos selvagens e ratos KNOCKOUT para IL-6, submetidos à infusão de Angiotensina-2 ou placebo. Após 7 dias da infusão da ATII, o grupo de ratos selvagens apresentaram aumento significativo dos níveis de IL-6 e diminuição do peso corporal e da circunferência muscular, o que não ocorreu com os ratos KNOCKOUT para IL-6 e com os submetidos à infusão de placebo. Neste grupo com aumento de IL-6 e perda muscular, houve aumento dos níveis de SOCS-3 e menores níveis de IRS-1 e Akt fosforilada, inferindo bloqueio da sinalização da via IGF-1-Akt/m-TOR nesse grupo, além de aumento da expressão de atrogenes MURF-1 e Atrogina, reponsáveis pelo aumento do catabolismo muscular (ZHANG *et al.*, 2009).

Entre os pacientes com DRCTC e os submetidos a terapia renal substitutiva, o papel da elevação dos marcadores inflamatórios, como as Interleucinas e o PCRus, tem resultados divergentes. Enquanto alguns estudos não demonstraram associação entre os níveis de interleucinas inflamatórias com a sarcopenia, outros, utilizando os níveis de PCRus, descreveram essa associação de forma estatisticamente significativa (SOUZA *et al.*, 2017; DEGER *et al.*, 2017; VETTORETTI *et al.*, 2019).

Souza *et al.* 2017 avaliaram a prevalência e a correlação de variáveis clínicas, laboratoriais e marcadores inflamatórios com a sarcopenia em 100 pacientes com DRC estágios G3a-G5, média de idade de 73,59 anos. Para o diagnóstico de sarcopenia foram utilizadas os critérios de duas diretrizes, EWGSOP 1 e Foundation for The National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014). A massa muscular foi avaliada pela DEXA, a força muscular pelo HGST e a performance muscular pelo teste de caminhada de 3 metros. Os marcadores inflamatórios avaliados foram PCR (us), IL-6 e IL-4, porém não houve correlação estatística entre essas duas citocinas, tanto no modelo bivariado quanto no multivariado, com a sarcopenia (SOUZA *et al.*, 2017).

Achado semelhante foi encontrado por Vettoretti *et al.*, 2019 que avaliaram 113 pacientes idosos, média de idade de 80 anos, com DRC estágios G3b-G5, com o objetivo de correlacionar a presença de sarcopenia, com marcadores nutricionais e comportamentais, chamados modificáveis, com marcadores inflamatórios (chamados não-modificáveis). Utilizando a diretriz do EWGSOP 2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), a prevalência de sarcopenia encontrada foi de 24%. Os pacientes com DRC avaliados no estudo tinham maiores níveis de TNF- α , IL-12p70, MCP-1 e Fetúina-A quando comparados com 15 controles saudáveis pareados por idade e com função renal normal, e esse achado foi estatisticamente significativo. No entanto, os níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 não demonstraram diferença estatística entre os controles e os pacientes com DRC. De modo semelhante não houve diferença

estatística entre os marcadores inflamatórios entre o grupo de sarcopênicos e não-sarcopênicos. Além disso os indivíduos com sarcopenia tinham, de forma estatisticamente significativa, maior prevalência de DPC que os não-sarcopênicos. Dessa forma, o autor concluiu que nesta população de idosos com DRCTC apenas os fatores nutricionais, e não os inflamatórios, tiveram correlação com a sarcopenia (VETTORETTI *et al.*, 2019).

Ainda no que se refere a associação de outros marcadores inflamatórios com a sarcopenia, o papel da PCR (us) foi relevante em alguns estudos como o conduzido por Sharma *et al.*, 2014 que avaliaram 11643 indivíduos DRC estágios G2-4, maiores de 20 anos, com os objetivos de correlacionar a composição corporal dos pacientes com DRC com a Taxa De Filtração Glomerular Estimada. A composição corporal foi analisada pelo DEXA, e o índice de massa muscular apendicular foi usado para definir a perda de muscular segundo a diretriz do EWGSOP 1. A prevalência de sarcopenia foi maior entre os indivíduos com menor TFGe, sendo de 34,1% no estágio G4 (TFGe=15-29 ml/min/1.73m²). Na análise multivariada, a sarcopenia se associou de forma significativa com os níveis de PCR(us), tanto nos indivíduos maiores quantos nos menores de 60 anos (SHARMA; HAWKINS; ABRAMOWITZ, 2014).

Nos pacientes em TRS, estudo conduzido por DEGER *et al.*, 2017 em 129 pacientes em hemodiálise, avaliaram o papel da inflamação crônica, mensurada pelos níveis de PCRus, sobre o turnover proteico muscular do antebraço, avaliado através de um modelo cinético com isótopo de fenilalanina. A média de idade dos indivíduos foi de 47 anos e os valores médios de PCR us foram de 13mg/l. Houve uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de Proteína C ultrasensível com a síntese, degradação e balanço proteico negativo mesmo após exclusão das variáveis confundidoras como o diabetes mellitus (DEGER *et al.*, 2017).

Na população DRCTC avaliada em nosso estudo, os níveis de PCR (us) foram mais elevados naqueles pacientes classificados com sarcopenia quando comparados aos não sarcopênicos, e este achado foi significativo na nossa análise bivariada. No modelo multivariado, porém, a PCR (us) não se manteve como variável independente para sarcopenia. Tendo em vista os resultados que demonstram associação significativa da PCR (us) com a sarcopenia em pacientes com DRCTC, outros estudos precisam ser conduzidos para avaliar a correlação e o papel da PCR na fisiopatologia dessa doença na população com DRC.

Em nosso estudo, embora o uso de BRA tenha sido menor entre os pacientes com sarcopenia, e de forma contrária o uso de IECA foi maior entre os sarcopênicos, não houve associação significativa entre o uso desses fármacos com a sarcopenia, tanto na análise bivariada como no modelo multivariado. Os fármacos bloqueadores da ação da angiotensina 2, como BRA e IECA, tem benefícios estabelecidos na população com DRC pelas suas ações

anti-proteinúrica, anti-inflamatória e imunomoduladora (CARRERO; STENVINKEL, 2010; MACHOWSKA *et al.*, 2016). A elevação dos níveis de angiotensina 2 é comum nos indivíduos com DRC e em outras doenças crônicas como a insuficiência cardíaca (POWERS *et al.*, 2018) e este aumento está relacionado à fisiopatologia da perda de massa muscular nestes pacientes.

O aumento da ATII promove desbalanço no turnover proteico no miócito por mecanismos diversos que incluem diminuição dos níveis de IGF-1, aumento da miostatina, dos níveis de glicocorticoides e de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF-alfa, responsáveis pela bloqueio de sinalização da via de síntese proteica muscular (Akt/m-TOR) e pela ativação do sistema Ubiquitina proteassoma que resultam em catabolismo proteico (ZHANG *et al.*, 2009; DELAFONTAINE; YOSHIDA, 2016; GONZALEZ *et al.*, 2020). Apesar disso, poucos estudos avaliaram a correlação entre o uso das drogas bloqueadoras da ação da angiotensina 2 e seu impacto sobre os parâmetros musculares na população com DRCTC.

O papel dos fármacos utilizados pelos pacientes com DRC e sua associação com sarcopenia foi avaliado por Ishikawa *et al.*, 2018 que analisaram 260 pacientes estágios G3-5, maiores de 65 anos, idade média de 76 anos. Os fármacos analisados foram diuréticos, BRA, inibidores de DPP-4, estatinas, análogos de vitamina D e inibidores da xantina oxidase, e a diretriz diagnóstica de sarcopenia adotada foi da ASIAN WORKING GROUP FOR SARCOPENIA. Os parâmetros de força muscular foram avaliados pelo HGST, de massa muscular pelo DEXA e da performance muscular pelo TCR. A prevalência de sarcopenia encontrada foi de 25% e, embora tenha sido demonstrado que o uso de BRA foi menor entre os indivíduos com sarcopenia não houve significância estatística neste achado. Na análise multivariada, no entanto o uso de diuréticos de alça se mostrou como fator independentes para a sarcopenia nesta população (ISHIKAWA *et al.*, 2018).

Ao contrário dos resultados publicados por Ishikawa 2018, nosso estudo não demonstrou relação nem com o uso de BRA e nem com o uso de diuréticos de alça com a sarcopenia. A utilização deste último foi menos frequente entre os indivíduos classificados como sarcopênicos porém, não houve significância estatística.

De modo semelhante aos nossos achados, Harada *et al.*, 2017, com objetivo de avaliar a relação entre sarcopenia com mortalidade cardiovascular analisaram 266 pacientes, maiores de 60 anos, DRC estágios G3-5. A prevalência de sarcopenia encontrada foi de 41,3%, com um aumento do risco cardiovascular de 4x para pacientes com menor índice do musculo psoas. Embora tenha sido descrita relação direta entre diminuição de massa muscular com menor TFG_e, os autores não encontraram associação entre uso de BRA e IECA e massa muscular dos pacientes avaliados (HARADA *et al.*, 2017).

Nos indivíduos em TRS apenas um estudo conduzido por Lin *et al.*, 2019 demonstrou benefícios do uso de BRA sobre a força muscular. Os autores analisaram 160 pacientes em hemodiálise, média de idade de 63,3 anos com o objetivo de avaliar a correlação entre o uso de Bloqueadores do Receptor I da Angiotensina e a força muscular nesses indivíduos. A força muscular foi avaliada pelo HGST e a composição corporal pela BIA. Os resultados demonstraram que a idade avançada, o maior tempo em hemodiálise, o diabetes, e pior status nutricional estavam associados de forma independente com menor força muscular, enquanto o uso de BRA demonstrou ser fator de proteção, se associando a um risco 75% menor de perda de força muscular nessa população (LIN *et al.* 2019).

Nos estudos apresentados, os diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da sarcopenia e as diferenças no tipo de população DRC analisada (DRCTC x TRS) dificultam definir o papel dos fármacos inibidores da ação da angiotensina e dos diuréticos na fisiopatologia, prevenção ou tratamento da sarcopenia nesta população.

CONCLUSÃO

Na população com DRC avaliada em nosso estudo a prevalência de sarcopenia foi elevada e nos indivíduos classificados com sarcopenia grave foi baixa. Nossos achados demonstraram associação significativa da sarcopenia com menores valores de ângulo de fase e de creatinina sérica, e com maiores níveis de IL-6, no modelo multivariado final, após exclusão das variáveis confundidoras.

Nosso estudo não demonstrou correlação da sarcopenia com variáveis demográficas, com a etiologia e o estágio da DRC, com dados antropométricos e outros parâmetros da BIA, com o nível de atividade física, o consumo diário de proteína, com o uso de BRA, IECA e Furosemida nos indivíduos avaliados.

Para o diagnóstico da sarcopenia urêmica na nossa população com DRCTC foram utilizadas as recentes diretrizes do EWGSOP 2019, sendo assim fomos capazes de classificar os pacientes em sarcopênicos graves e não-graves.

Além disso a avaliação da composição corporal dos pacientes foi feita utilizando um aparelho de BIA, um dispositivo portátil, de fácil transporte e manuseio e que não emite radiação, o que torna sua utilização atrativa e segura na prática clínica.

A BIA utilizada em nosso estudo disponha de um sistema de leitura de composição corporal octapolar, onde a mensuração da massa muscular é feita de forma independente entre os 4 membros, superiores e inferiores, e o tronco. Essa medição é mais fidedigna e difere do modo realizado por BIAS do tipo tetrapolares. Os aparelhos tetrapolares são os mais utilizados nos estudos clínicos para sarcopenia, e utilizam o método de “espelhamento” onde a massa muscular de apenas um dimídeo corporal é mensurado.

Como sugestões se faz necessário que os critérios diagnósticos para sarcopenia sejam ajustados à população com DRC, com métodos e valores de referência adaptados para estes indivíduos. Por se tratar de condição associada a alta mortalidade e morbidade nos pacientes com DRC, a avaliação da sarcopenia urêmica deve ser inserida na prática clínica diária do nefrologista.

Por fim, dada a complexidade do paciente com DRC, às múltiplas etiologias elencadas para a sarcopenia urêmica, e à escassez de dados sobre este tema na literatura, novas pesquisas devem conduzidas nesses indivíduos. Pretendemos dar seguimento ao estudo da sarcopenia na população DRC atendida em nosso ambulatório, dando ênfase ao entendimento da fisiopatologia e do tratamento desta condição que aumenta a mortalidade e piora, de forma significativa, a qualidade de vida dos nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABE, T. et. al. Associations of sit-up ability with sarcopenia classification measures in Japanese older women. **Interventional Medicine And Applied Science**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 152-157, dez. 2016. Akademiai Kiado Zrt.. <http://dx.doi.org/10.1556/1646.8.2016.4.7>.
- AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. **Blood Purification**, [S.L.], v. 39, n. 1-3, p. 84-92, 2015. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000368940>.
- ALBANESE E et al. Integrated care for older people.Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. [S.L.], 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109-eng.pdf>
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 122-129, 4 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>.
- ANDERS, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 361-377, 13 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>.
- ANDROGA, Lagu; et. al. Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease. **Kidney International Reports**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 201-211, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.10.008>.
- ATHERTON, C. et al. Post-exercise provision of 40 g of protein during whole body resistance training further augments strength adaptations in elderly males. **Research In Sports Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 469-483, 1 jun. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15438627.2020.1770251>.
- BAND, M. M. et. al. Leucine and ACE inhibitors as therapies for sarcopenia (LACE trial): study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, [S.L.], v. 19, n. 1, 4 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2390-9>.
- BANSAL, N. et al. Bioelectrical Impedance Analysis Measures and Clinical Outcomes in CKD. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 662-672, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.030>.
- BATAILLE, S. et al. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], 24 set. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa129>.
- BEAUDART, C. et al. Sarcopenia in daily practice : assessment and management. **Bmc Geriatrics**, [S.L.], v. 16, n. 1, 5 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>.
- BEAUDART, C. et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 1817-1833,

1 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3980-9>.

BEAUDART, C. et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice. **Calcified Tissue International**, [S.L.], v. 105, n. 1, p. 1-14, 10 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00545-w>.

BERTRAM, J. F. et al. Human nephron number : implications for health and disease. **Pediatric Nephrology**, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 1529-1533, set. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8>.

BROOK, M. S. et al. Skeletal muscle homeostasis and plasticity in youth and ageing: Impact of nutrition and exercise. **Acta Physiologica**, v. 216, n. 1, p. 15–41, 2016. **Acta Physiologica**, [S.L.], v. 216, n. 1, p. 15-41, 21 jun. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12532>.

BURKS, T. N. et al. NIH Public Access. **Sci Transl Med**, v. 3, n. 82, 2011.

CAPPELLARI, G. G. et al. Unacylated ghrelin normalizes skeletal muscle oxidative stress and prevents muscle catabolism by enhancing tissue mitophagy in experimental chronic kidney disease. **The Faseb Journal**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 5159-5171, 4 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201700126r>.

CARRÉ, J. E.; CHARLES, A. Mitochondrial Activity and Skeletal Muscle Insulin Resistance in Kidney Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 2751-2678, 5 jun. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20112751>.

CARRERO, J. J. et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease : A Consensus Statement From the International Society of Renal **Journal Of Renal Nutrition**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 77-90, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>.

CARRERO, J. J. et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, [S.L.], v. 90, n. 1, p. 53-66, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.025>.

CARRERO, J. J. et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. **Journal Of Renal Nutrition**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 380-392, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.006>.

CARRERO, J. J.; STENVINKEL, P. Inflammation in End-Stage Renal Disease-What Have We Learned in 10 Years? **Seminars in Dialysis**, v. 23, n. 5, p. 498–509, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x>

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN Guideline ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, p. 49–64, 2017.

CHADBAN, S. J. et al. Summary of the Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. **Transplantation**, [S.L.], v. 104, n. 4, p. 708-714, abr. 2020. Ovid

Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/tp.00000000000003137>.

CHANG, Y. T. et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 3588-3595, 28 mar. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr013>.

CHEN, L-K *et al.* Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia. **Journal Of The American Medical Directors Association**, v. 15, n. 2, p. 95-101, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>.

CHEN, et al. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management A Review. **Jama**, [S.L.], v. 322, n. 13, p. 1294-1299, 1 out. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14745>.

CHHETRI, J. K. *et al.* Chronic inflammation and sarcopenia: a regenerative cell therapy perspective. **Experimental Gerontology**, v. 103, p. 115-123, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.023>.

COATS, L. E. et al. Low Birth Weight , Blood Pressure and Renal Susceptibility. **Current Hypertension Reports**, [S.L.], v. 21, n. 8, 21 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-019-0969-0>.

COBO, G. et al. Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis. **Nefrología**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 54-60, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.009>.

COPUR, S. et al. Complications of metabolic acidosis and alkalinizing therapy in chronic kidney disease patients: a clinician-directed organ-specific primer. **International Urology And Nephrology**, [S.L.], v. 52, n. 12, p. 2311-2320, 13 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02563-2>.

CRUZ-JENTOFT, A. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults : a systematic review . Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age And Ageing**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 748-759, 21 set. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afu115>.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 16-31, 24 set. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.

DA SILVA JUNIOR, G. B.; et. al. Obesity and kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 1-11, 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170011>.

DAUGIRDAS J. T.; BLAKE B.G.; Ing T. S., eds. Handbook of Dialysis. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

DE PAULA, J. A. et al. Análise de métodos para detectar sarcopenia em idosos independentes da comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 235-246, abr. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1809-98232016019.140233>.

SOUZA, V. A. De et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 4, 27 abr. 2017. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176230>

DEGER, S. M. et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. **Jci Insight**, [S.L.], v. 2, n. 22, p. 1-11, 16 nov. 2017. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.95185>.

DELAFONTAINE, P.; YOSHIDA, T. The Renin-Angiotensin System and the Biology of Skeletal Muscle: Mechanisms of Muscle Wasting in Chronic Disease States. Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216488/>

DENBURG, M. R. et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD : Results from the CKiD Cohort Study. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 543-550, 2 jul. 2015. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2015020152>.

DHINDSA, S. et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 173, n. 3, p. 359-366, set. 2015. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-15-0359>.

DIAGO, C. A. A. *et al.* Should we pay more attention to low creatinine levels? **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)**, v. 67, n. 7, p. 486-492, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2020.09.003>.

DI BARI, M. et al. **Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: The Health, Aging and Body Composition Study.** **Journal Of The American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 961-966, jun. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52265.x>.

DODDS, R. M. et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 12, 4 dez. 2014. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113637>.

DOMINGUES-FARIA, C.; BOIRIE, Y.; WALRAND, S. Vitamin D and muscle trophicity. **Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 169-174, maio 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mco.0000000000000358>.

DUNI, A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease : Untangling Ariadne's Thread. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 15, p. 3711-11, 29 jul. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20153711>

DUNNE, R. F. et al. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer : A Comprehensive Review. **Cancers**, [S.L.], v. 11, n. 12, 25 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11121861>.

EDISON, E. E. et al. Creatine synthesis: production of guanidinoacetate by the rat and human kidney in vivo. **American Journal Of Physiology-Renal Physiology**, v. 293, n. 6, p. 1799-1804, 2007. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00356.2007>.

ENE-IORDACHE, B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *The Lancet Global Health*, v. 4, n. 5, p. e307–e319, 2016. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1).

FAHAL, I. H. Uraemic sarcopenia: Aetiology and implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 9, p. 1655–1665, 2014a. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft070>

FAHAL, I. H. Uraemic sarcopenia: Aetiology and implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 29, n. 9, p. 1655-1665, 25 abr. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft070>.

FIELDING RA, VELLAS B, EVANS WJ, BHASIN S, MORLEY JE, N. A. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences International. **Journal Of The American Medical Directors Association**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 249-256, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>.

FOUQUE, D. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney International**, [S.L.], v. 73, n. 4, p. 391-398, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>

FUGGLE, N. R. et al. Europe PMC Funders Group. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 31, n. 2, p. 218–242, 2018.

GANAPATHY, A.; NIEVES, J. W. Nutrition and Sarcopenia—What Do We Know? **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 6, 11 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061755>.

GANDOLFINI, I. et al. Frailty and Sarcopenia in Older Patients Receiving Kidney Transplantation. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 6, p. 1-11, 12 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2019.00169>.

GARIBOTTO, G. et al. Effects of Low-Protein, and Supplemented Very Low-Protein Diets, on Muscle Protein Turnover in Patients With CKD. **Kidney International Reports**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 701–710, 2018. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00169>

GILSON, H. et al. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 1, 2009. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00193.2009>

GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney : with an emphasis on the glomeruli. **Kidney International**, [S.L.], v. 82, n. 3, p. 270–277, 2012. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.65>

GLAVINOVIC, T. et al. CKD and Sedentary Time: Results From the Canadian Health Measures Survey. **American Journal of Kidney Diseases** [S.L.], p. 529–537, 2013. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.031>

GLAVINOVIC, T. et al. CKD and Sedentary Time: results from the canadian health measures survey. **American Journal Of Kidney Diseases**, v. 72, n. 4, p. 529-537, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.031>.

GONZALEZ, A. et al. SARS-CoV-2 / Renin – Angiotensin System : Deciphering the Clues for a Couple with Potentially Harmful Effects on Skeletal Muscle. **Int. J. Mol. Sci**, v. 21, n. July 2020, p. 1–18, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21217904>

GONZALEZ, M.; HEYMSFIELD, S. B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? **Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 187-189, 31 jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12159>.

GOODPASTER, B. H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, [S.L.], v. 61, n. 10, p. 1059–1064, 2006. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>

GROSICKI, G.J., *et al.* Circulating Interleukin-6 is Associated with Skeletal Muscle Strength, Quality, and Functional Adaptation with Exercise Training in Mobility-Limited Older Adults. **Journal Frailty Aging** v. 9, p. 57–63 (2020). <https://doi.org/10.14283/jfa.2019.30>

GRUNDMANN, O *et al.* The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. **European Journal Of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 12, p. 1290-1297, 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.126>.

GUGLIELMI, G. et al. The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 1047–1060, 2016. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>

HALLER, M. C.; KAMMER, M.; OBERBAUER, R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. **Nephrol Dial Transplant**, v. 34, n. April 2018, p. 555–560, 2019.

HELAL, I. et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. **Nature Publishing Group**, v. 8, n. May, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.19>

HAN, B-G *et al.* Clinical Significance of Phase Angle in Non-Dialysis CKD Stage 5 and Peritoneal Dialysis Patients. **Nutrients**, v. 10, n. 9, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091331>

HAN, B-G *et al.* Decreased Bioimpedance Phase Angle in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease Stage 5. **Nutrients**, v. 11, n. 12, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11122874>.

HIROSE, S. *et al.* Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases. **Journal Of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082554>.

HEYMSFIELD, S. B. *et al.* Conference on ‘ Nutrition and age-related muscle loss , sarcopenia and cachexia ’ Symposium 1 : Sarcopenia and cachexia : scale of the problem , importance , epidemiology and measurement Skeletal muscle mass and quality : evolution of modern measurement c. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. December 2014, p. 355–366, 2015.

HILL, N. R. *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos one**, v. 11, n. 7, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>

HONG, Y. *et al.* Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 4, p. 903–918, 2019. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12434>

INKER, L. A. *et al.* analysis in a Global Consortium. v. 73, n. 2, p. 206–217, 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.013>

ISAKOVA T. *et al.* KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis , evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, v. 70, n. 6, p. 737–751, 2017. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>

ISHIKAWA, S. *et al.* Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. **PLOS ONE**, v. 13, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192990>

JANKOWSKA, M. *et al.* Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. **Contributions to Nephrology**, v. 191, 2017. <https://doi.org/10.1159/000479256>

JIALIN WANG; ELANI STREJA. Lean Body Mass and Survival in Hemodialysis Patients and the Roles of Race and Ethnicity. **J Ren Nutr.**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2017. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.07.003>

JOHANSEN, K. L.; LEE, C. Body composition in chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 268–275, 2015. doi:10.1097/MNH.0000000000000120

JOURNAL, O.; SOCIETY, I. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. v. 3, n. 3, 2013.

KALANTAR-ZADEH, K.; FOUQUE, D. Nutritional management of chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, p. 1765–1776, 2017. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1700312>

KASHANI, K. *et al.* Creatinine: from physiology to clinical application. **European Journal Of Internal Medicine**, v. 72, p. 9-14, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025>

KELLER, K.; ENGELHARDT, M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, v. 3, n. 4, p. 346–350, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940510/>

KERKSICK, C. M. et al. ISSN exercise & sports nutrition review update : research & recommendations. **International Society of Sports Nutrition**, v. 15, n. 38, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0242-y>

KEVIN, C. HHS Public Access. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **Am J Kidney Dis**, v. 73(3 Suppl, p. 1–4, 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140012>

KIM, J. K. et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 1, p. 64–68, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.002>

KIM, K. M.; JANG, H. C.; LIM, S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. **Korean J Intern Med**, p. 643–650, 2016. doi:10.3904/kjim.2016.015

KIRSZTAJN, G. et al. Leitura rápida do KDIGO 2012 : Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 1, n. 36, p. 63–73, 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140012>

KRIZ, W.; LEMLEY, K. V. A Potential Role for Mechanical Forces in the Detachment of Podocytes and the Progression of CKD. p. 258–269, 2015. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030278>

KOSHIKAWA, M. *et al.* Association between inflammation and skeletal muscle proteolysis, skeletal mass and strength in elderly heart failure patients and their prognostic implications. **Bmc Cardiovascular Disorders**, v. 20, n. 1, 2020. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01514-0>.

KOPPE, L.; DE OLIVEIRA, M. C.; FOUQUE, D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1–20, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11092071>

KOPPE, L.; FOUQUE, D.; KALANTAR-ZADEH, K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 2019. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12421>

KOSOKU, A. *et al.* Association of sarcopenia with phase angle and body mass index in kidney transplant recipients. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-139, 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-57195-z>.

KRIZ, W.; LEMLEY, K. V. A Potential Role for Mechanical Forces in the Detachment of Podocytes and the Progression of CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. 258–269, 2015. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030278>

KUCZERA, P.; ADAMCZAK, M.; WIECEK, A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. **Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)**, v. 36, n. 2, p. 109–118, 2015. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2015-0059>

LEMOS, T. et al. Current body composition measurement techniques. **HHS Public Access**, v. 24, n. 5, p. 310–314, 2018. doi:10.1097/MED.0000000000000360

LEVEY, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

LEVIN, A., et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. v. 3, n. 1, 2013. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>

LIN, T. Y. et al. Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. **Kidney International**, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.025>

LIN, Y. et al. Angiotensin II receptor blockade is associated with preserved muscle strength in chronic hemodialysis patients. p. 1–7, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1223-3>

LIZAUR-UTRILLA, A.; LOPEZ-PRATS, F. A. The global burden of chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 662–664, 2020.

LOCATELLI, F. et al. NDT Perspectives Kidney Disease : Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease : a European Renal Best Practice position statement. n. April, p. 1346–1359, 2013. doi:10.1093/ndt/gft033

LOPEZ, P. et al. Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 30, p. 889–899, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0863-z>

LUKASKI, Henry C. *et al.* Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis. **Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 330–339, set. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mco.0000000000000387>.

LUYCKX, V. A.; STANIFER, J. W. & practice The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. n. April, p. 414–422, 2018. doi: 10.2471/BLT.17.206441

MACHOWSKA, A. et al. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. **Translational Research**, v. 167, n. 1, p. 204–213, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.012>

MAKIZAKO, H. et al. Age-dependent changes in physical performance and body composition in community-dwelling Japanese older adults. n. September 2016, p. 607–614, 2017. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12197>

MALLAMACI, F. et al. Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 2, p. 18-22, 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa012>.

MALMSTROM, T. K. et al. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>

MALTA, D. C. et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, n. suppl 2, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.2>

MATHEUS, D. X. et al. Vitamin D , muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy Seelaender PhD D4X b Sotiropoulos PhD D6X c. **Nutrition**, v. 60, p. 66–69, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.031>

McArdle, William D. *Fisiologia do exercício | Nutrição, energia e desempenho humano* / William D. McArdle, Frank I. Katch, Victor L. Katch; Revisão técnica Fábio C. Prosdócimi; Tradução Dilza Balteiro Pereira de Campos, Patricia Lydie Voeux. – 8. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MIHAI, S. et al. Review Article Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2180373>

MITCHELL, W. K. et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. **Frontiers in Physiology**, v. 3 JUL, n. July, p. 1–18, 2012. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>

MIYAMOTO, T. et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: Implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 5, p. 1001–1008, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.10511110>

MOLINA, P. et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, 2017. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12218>

MOLSTED, S.; BJØRKMAN, A. S. D.; LUNDSTRØM, L. H. Effects of strength training to patients undergoing dialysis: A systematic review. **Danish Medical Journal**, v. 66, n. 1, p. 1–9, 2019. https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2018-12/a5526_1.pdf

MONTENEGRO, K. R. et al. Mechanisms of Vitamin D action in skeletal muscle. **Nutrition Research Reviews**, v. 32, n. 2, p. 192–204, 1 dez. 2019. doi:10.1017/S0954422419000064

MOON, S. J. et al. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. **Plos One**, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130740>

MORLEY, J. E. et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 6, p. 403–409, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.04.014>

MORTON, R. L. et al. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease : an equity-focused systematic review *. n. January 2015, p. 46–56, 2016. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu394>

MORTON, R. W. et al. Defining anabolic resistance: Implications for delivery of clinical care nutrition. **Current Opinion in Critical Care** Lippincott Williams and Wilkins, 1 abr. 2018. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000488>

MUKUND, K.; SUBRAMANIAM, S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–46, 2020. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1462>

MURTON, A. J. Muscle protein turnover in the elderly and its potential contribution to the development of sarcopenia. **Proceedings of the Nutrition Society. Anais...** Cambridge University Press, 1 nov. 2015 <https://doi.org/10.1017/S0029665115000130>

MURTON, A. J. Conference on ‘ Nutrition and age-related muscle loss , sarcopenia and cachexia ’ Symposium 3 : Nutrition for prevention and interventions for sarcopenia and cachexia Muscle protein turnover in the elderly and its potential contribution to the development. n. March 2015, p. 387–396, 2020.

NISHI, H. et al. Uremic sarcopenia: Clinical evidence and basic experimental approach. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1–22, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12061814>

OLIVEIRA, M. C.; BUFARAH, M. N. B.; BALBI, A. L. Handgrip strength in end stage of renal disease—a narrative review. **Nutrire**, v. 43, n. 1, p. 14, 2018. <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0073-2>

ORTIZ, A.; SANCHEZ-NIÑO, M. D. Sarcopenia in CKD: A roadmap from basic pathogenetic mechanisms to clinical trials. **Clinical Kidney Journal**, 2019. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz001>

PAULA, G. A. **Modelos de regressão: com apoio computacional**. São Paulo: IME-USP. São Paulo, 2004

PAVASINI, R. et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality : systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, p. 1–9, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0763-7>

PEREIRA, R. A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 10, p. 1718–1725, 2015. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv133>

PERKISAS, S. et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia : towards standardized measurements. **European Geriatric Medicine**, n. 0123456789, 2018. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0104-9>

POST, A. et al. Creatine is a Conditionally Essential Nutrient in Chronic Kidney Disease: a hypothesis and narrative literature review. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1044–1047, 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11051044>.

POWERS, S. K. et al. The Renin-Angiotensin System and Skeletal Muscle. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 46, n. 4, p. 205–214, 2018. doi:10.1249/JES.0000000000000158

RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 93, n. 4, p. 803–813, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>

RAPA, S. F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease - Potential Therapeutic Role of Minerals , Vitamins and Plant-Derived Metabolites. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 263, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21010263>

RAPHAEL, K. L. Metabolic Acidosis and Subclinical Metabolic Acidosis in CKD. p. 376–382, 2018. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017040422>.

REID, K. F.; FIELDING, R. A. Skeletal Muscle Power: A Critical Determinant of Physical. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 40, n. 1, p. 4–12, 2012. doi:10.1097/JES.0b013e31823b5f13

REIS, A. S. dos *et al.* Phase Angle Is Associated With Handgrip Strength but Not With Sarcopenia in Kidney Transplantation Patients. **Journal Of Renal Nutrition**, v. 29, n. 3, p. 196–204, 2019. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2018.10.005>.

ROBERTS, H. E. C. R. et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies : towards a standardised approach. *Age and Ageing*, Volume 40, May, p. 423–429, 2011. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>

ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. 2017. **Nat Rev Dis Primers**. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>

ROSA-CALDWELL, M. E.; GREENE, N. P. Muscle metabolism and atrophy: Let's talk about sex. **Biology of Sex Differences**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0257-3>

ROSHANRAVAN, B. et al. Creatinine Clearance, Walking Speed, and Muscle Atrophy: A Cohort Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 5, p. 737–747, 2015. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.016>

ROSHANRAVAN, B.; GAMBOA, J.; WILUND, K. Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 6, p. 837–852, 2017. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.051>

ROSHANRAVAN, B.; MSPH, M. S. Gait Speed in Patients With Kidney Failure Treated With Long-term Dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 2, p. 190–192, 2015. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.051>

SABATINO, A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? **Journal of Nephrology**, n. 0123456789, 2020. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00840-y>

SCHELLENBAUM, G. D. et al. Weight loss, muscle strength, and angiotensin-converting enzyme inhibitors in older adults with congestive heart failure or hypertension. **Journal of the American Geriatrics Society**, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53568.x>

SERGI, G. et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis : a consideration of the pros and cons. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 4, p. 591–597, 2017. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0622-6>

SHARMA, D. et al. Association of Sarcopenia with eGFR and Misclassification of Obesity in Adults with CKD in the United States. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, v. 9, n. 12, p. 2079-2088, 2014. <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.02140214>.

SHARMA, B. et al. Role of Pro-inflammatory Cytokines in Regulation of Skeletal Muscle Metabolism: a systematic review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 13, p. 2161-2188, 24 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867326666181129095309>.

SMITH, Z. G. et al. Medical Neighborhood Model for the Care of Chronic Kidney Disease Patients. **American Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 308-315, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000448294>.

SOUZA, V. A. DE et al. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 1, p. 98–105, 2015a. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150014>

SOYSAL, P. et al. Handgrip strength and health outcomes : Umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies. **Journal of Sport and Health Science**, v. 00, p. 1–6, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.06.009>

SPIRA, D. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Parameters of Sarcopenia: Relation to Muscle Mass, Strength and Function: Data from the Berlin Aging Study-II (BASE-II). **Drugs and Aging**, v. 33, p. 829–837 2016. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0396-8>

STANGL, M. K. et al. Sarcopenia - Endocrinological and Neurological Aspects. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 127, n. 1, p. 8–22, 2019. <https://doi.org/10.1055/a-0672-1007>

STENVINKEL, P. et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: Established, emerging and potential novel treatment strategies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 2016. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv122>

STOKES, T. et al. Recent perspectives regarding the role of dietary protein for the promotion of muscle hypertrophy with resistance exercise training. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10020180>

STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69 A, n. 5, 2014.

<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu010>.

THONGPRAYOON, C. *et al.* Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. **Journal Of Thoracic Disease**, v. 8, n. 5, p. 305-311, 2016. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.62>.

TYNKEVICH, E. *et al.* Decrease in Urinary Creatinine Excretion in Early Stage Chronic Kidney Disease. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-11, 17 nov. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111949>.

VALENZUELA, P. L. *et al.* Physical performance , plasma S-klotho , and all-cause mortality in elderly dialysis patients : A prospective cohort study. **Experimental Gerontology**, v. 122, n. April, p. 123–128, 2019a. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.05.003>

VERLAAN, S. *et al.* Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults e The PROVIDE study. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 551–557, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.005>

VERONESE, N. *et al.* What physical performance measures predict incident cognitive decline among intact older adults ? A 4 . 4 year follow up study. **EXG**, v. 81, p. 110–118, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.008>

VETTORETTI, S. *et al.* Sarcopenia is associated with malnutrition but not with systemic inflammation in older persons with advanced CKD. **Nutrients**, v. 11, n. 6, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11061378>

VINCENZO, O. di *et al.* Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: a systematic review. **Clinical Nutrition**, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.048>.

WANG, X. H. M. W. E. **Mechanisms of muscle wasting in chornic kidney disease**, **Nat Rev Nephrol**, v. 10, p. 504–516, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.112>

WATANABE, H.; ENOKI, Y.; MARUYAMA, T. Sarcopenia in chronic kidney disease: Factors, mechanisms, and therapeutic interventions. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 9, 2019. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00513>

WATSON, E. L. *et al.* Twelve-week combined resistance and aerobic training confers greater benefits than aerobic training alone in nondialysis CKD. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 314, n. 6, p. F1188–F1196, 2018. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00012.2018>

WANNER, C.; AMANN, K.; SHOJI, T. The heart and vascular system in dialysis. **The Lancet**, v. 388, n. 10041, p. 276–284, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30508-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30508-6)

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

WILKINSON, Thomas J. *et al.* Identification of the most clinically useful skeletal muscle mass indices pertinent to sarcopenia and physical performance in chronic kidney

disease. **Nephrology**, v. 25, n. 6, p. 467-474, 2019. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/nep.13678>.

WING, M. R. et al. Gut microbiome in chronic kidney disease. **Exp Physiol**, v. 4, p. 471–477, 2016. <https://doi.org/10.1113/EP085283>

WOLFE, R. E. A. Mortality in patients on dialysis and transplant recipients comparison of mortality in all patients on dialysis , patients on dialysis awaiting transplantation , and recipients of a first. **NEJM**, v. 341, n. 23, p. 1725–1730, 1999. doi: 10.1056/nejm199912023412303

YAMADA, M. *et al.* Phase Angle is a Useful indicator for Muscle Function in Older Adults. **The Journal Of Nutrition, Health & Aging**, v. 23, n. 3, p. 251-255, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-018-1151-0>.

YANISHI, M. et al. Factors Associated With the Development of Sarcopenia in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 49, n. 2, p. 288–292, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.12.015>

YANO, S. et al. Relationship between blood myostatin levels and kidney function:Shimane CoHRE study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–9, 2015.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141035>

YOSHIDA, T. et al. NIH Public Access. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 45, n. 10, p. 2322–2332, 2013.

ZELLE, D. M. et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 3, p. 152-168, 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.187>.

ZEMP, Damiano D. et al. Gait characteristics of CKD patients: a systematic review. **Bmc Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2019. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1270-9>.

ZHANG, L. et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 604–612, 2009.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2008060628>

ZHANG, L. et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. **The FASEB Journal**, v. 25, n. 5, p. 1653–1663, 2011. <https://doi.org/10.1096/fj.10-176917>

ZHOU, Y. et al. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3-5. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 2, p. 342–348, 2018.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw466>

ZIOLKOWSKI, S. et al. Sarcopenia, Relative Sarcopenia and Excess Adiposity in Chronic Kidney Disease. **JCSM Clinical Reports**, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2018.
<https://doi.org/10.17987/jcsm-cr.v3i1.55>

ZOURIDAKIS, A. *et al.* Correlation of bioelectrical impedance analysis phase angle with changes in oxidative stress on end-stage renal disease patients, before, during, and after dialysis. **Renal Failure**, v. 38, n. 5, p. 738-743, 2016.
<http://dx.doi.org/10.3109/0886022x.2016.1158042>.

ZHU, Y. *et al.* Association of physical activity with chronic kidney disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Aging**, v. 12, n. 19, p. 19221-19232, 2020. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103747>.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO



Universidade Federal de
Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) _____ para participar como voluntário (a) da pesquisa ***Sarcopenia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador em um hospital universitário da cidade do Recife: prevalência e fatores associados***, que está sob a responsabilidade do pesquisador : Geraldo José de Amorim, RG 5089949 SDS-PE; CPF 036.246.934.25, telefone: (81) 2126-3734, e-mail: dr.geraldoamorim@gmail.com para contato com pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar). Também participam desta pesquisa o pesquisador: Fabrício Oliveira Souto, telefone: (81) 2126-3733, e-mail: soutofo@gmail.com, Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

- A pesquisa tem por objetivo estudar uma condição que pode levar a perda da massa muscular, da força e da autonomia dos pacientes que, como o senhor(a), possuem doença renal crônica. Essa condição pode ser causada pela sua própria doença renal e suas complicações como o excesso de inflamação do corpo, a diminuição da ingestão de proteínas na sua dieta, a diminuição de alguns hormônios e a elevação de outras substâncias como a angiotensina dois no seu sangue. Os estudos médicos mostram que quem possui essa condição tem uma chance maior de morte e também uma maior limitação e dificuldade em realizar suas atividades diárias.
- Caso o senhor(a) concorde em participar do estudo serão coletadas informações que constam no seu prontuário médico, como exames laboratoriais e medicações em uso. Serão realizados também alguns testes e procedimentos durante a sua entrevista conosco. Esses testes e procedimentos são:
 - “Coleta de amostra de sangue” das suas veias do braço. Essa coleta de sangue ocorrerá apenas uma vez e será realizada por um profissional de saúde habilitado. Ela tem por objetivo avaliar o nível de determinadas substâncias no seu sangue e o grau de inflamação presente no seu corpo.
 - Aferição do seu peso, altura e circunferência de cintura com uma fita métrica;
 - Realização de um teste para avaliar a composição do seu corpo. Este teste será realizado com uma máquina cujos resultados irão nos dizer a quantidade de massa muscular, de água e

de gordura que há no seu corpo. É um exame simples onde serão colocados eletrodos sobre a pele dos seus braços e pernas. O exame é feito com o senhor(a) deitado, é indolor e rápido, durando cerca de 40 segundos;

- Realização de um teste chamado de “preensão das mãos”. Ele será feito através de um aparelho que irá avaliar a sua força muscular. Nesse exame você irá apertar o aparelho com a sua mão dominante, que é aquela mão que o senhor(a) escreve, por 3 vezes seguidas. Dessa forma, a força que o senhor(a) impõe no aparelho poderá ser medida. O teste será aplicado por um profissional de educação física que irá comandar a aplicação da sua força no aparelho;
- Realização de um teste que serve para avaliar sua performance física, chamado “teste de caminhada rápida”. Durante o teste será pedido que o senhor(a) caminhe por 8 min em uma distância curta de 6 metros, em um espaço previamente marcado e localizado no corredor do nosso ambulatório. O teste será aplicado por um profissional de educação física;
- Os riscos desse estudo para o senhor(a) incluem, mas não em todos os casos, uma dor no local da inserção da agulha e/ou a formação de hematoma (uma mancha arroxeadada) no local da coleta de sangue no seu braço, que podem ser controlados com colocação de gelo local, caso ele ocorra. Há também o risco de desequilíbrio e quedas durante a realização do seu teste de caminhada rápida. O profissional de educação física que vai conduzir o teste estará atento para que isso não ocorra e para que o senhor(a) não se machuque ou sofra qualquer tipo de constrangimento. Embora possa não lhe beneficiar diretamente, essa pesquisa pode trazer benefícios indiretos para os pacientes com doença renal crônica através de uma melhor compreensão sobre essa condição que leva a perda de massa muscular. Essa compreensão pode ajudar os médicos a diagnosticá-la e tratá-la de forma mais efetiva, podendo prevenir mortes e ajudar a reestabelecer a autonomia dos pacientes.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos e publicações técnicas - científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa estarão sob absoluto sigilo e serão armazenados por no mínimo por 5 (cinco) anos, sob a guarda do pesquisador responsável, armazenado no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (SAME-HC-UFPE). Caso o senhor(a) deseje poderemos lhe disponibilizar o relatório com os resultados da pesquisa, bem como todos os resultados dos exames de sangue coletados, dos testes realizados e dos questionários aplicados.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

Assinatura pesquisador

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____,
CPF/RG _____, abaixo assinado, após a leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar da pesquisa intitulada Sarcopenia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador no estado de Pernambuco: prevalência e fatores associados, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. (Duas testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

1.		
Dados Demográficos	Dados Antropométricos e da Bioimpedância	
Nome:	Data do exame:	
DN:		
Idade:	Peso (kg):	
Gênero: Masc () Fem ()	Circunferência cintura (cm):	Alta () Normal ()
Cor : Branco () Amarelo () Preto () Pardo ()	Massa Gorda(kg):	Alta () Normal () Baixa ()
Prontuário Hospitalar:	Altura (m):	
Prontuário DRC:	Índice de Massa Gorda (IMG=kg/m ²)----:	Alta() Normal () Baixa()
Contato:		
Medicações em uso	Índice de Massa Gorda (IMG=kg/m ²)---:	Alta() Normal () Baixa()
BRA (1) Sim (2) Não ()	Índice de Massa Corporal (IMC=kg/m ²):	Normal () Baixa () Sobrepeso () Obesidade ()
IECA (1) Sim (2) Não ()		
Dose BRA:	Percentual de Massa Gorda (%):	Alta () Normal () Baixa()
Dose IECA:		
	Massa sem Gordura (kg):	Alta () Normal () Baixa()
Furosemida(1) Não()		
Dose Furosemida:	Massa Muscular Esquelética (kg):	Alta() Normal () Baixa()
	Água Corporal Total (L):	Alta () Normal () Baixa()

Dados Laboratoriais			Marcadores Inflamatórios		
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão
Uréia(ng/dl)			IL-2(ng/ml)		
Ácido úrico:					
Creatinina(ng/dl)			IL-4(ng/ml)		
Clearance de Creatinina ml/min(CKD/EPI)			IL-6(ng/ml)		
Proteinúria de 24h (mg/24h)			IL-10(ng/ml)		
Relação Alb/Cr urinária			IL-17(ng/ml)		
Hemoglobina(ng/dl)			IFN- γ (ng/ml)		
PCR(us) mg/l			TNF- α (ng/ml)		
			Teste de força de preensão da mão		
			(handgrip strenght) :		
Cálcio(ng/dl)					
Fósforo(ng/dl)					
			Normal (1) Sim (2) Não	()	Homens normal > 27kg Mulher > 16
Paratormônio-intacto (PTHi) ng/dl					
Glicemia:					
Fosfatase alcalina (ng/dl)					
Albumina(ng/dl)			Teste de Caminhada rápida		
Magnésio(ng/dl)			Normal (1) Sim (2) Não	()	Normal >= 0,8m/s
Vitamina D3(ng/ml)					
Ferritina(ng/dl)			Índice de Comorbidade de Charlson (ICC):		
Testosterona total(ng/dl)			Pontuação:		
Reserva alcalina (CO ₂ total)(mEq/l)					
Angiotensina 2(ng/dl)			Questionário IPAQ Curto:		
P-cresol (ng/dl)			Resultado:		

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da sarcopenia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador num hospital universitário da cidade do Recife.

Pesquisador: GERALDO JOSE DE AMORIM

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09380519.7.0000.8807

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.258.943

Apresentação do Projeto:

O presente projeto visa determinar a prevalência da sarcopenia na população de pacientes com DRC no estado de Pernambuco, o perfil de citocinas inflamatórias, e a correlação com o uso de fármacos inibidores da ação de angiotensina II. Os resultados desta pesquisa podem trazer elucidacões sobre a fisiopatologia e o tratamento dos pacientes com DRC e sarcopenia.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Avaliar a prevalência de Sarcopenia em pacientes renais crônicos em tratamento conservador e traçar o perfil inflamatório desta população.

Secundário: Correlacionar a presença da sarcopenia com critérios clínicos, laboratoriais e demográficos.

Correlacionar a presença de sarcopenia com os marcadores pró e anti-inflamatórios: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL 17A, IFN- E TNF;

Correlacionar a presença de sarcopenia com o uso de fármacos inibidores da ação da angiotensina II (IECA e/ou BRA).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram devidamente apresentados.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -**



Continuação do Parecer: 3.258.943

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um Estudo Clínico Transversal.

A finalidade do projeto de pesquisa constitui na elaboração de dissertação de mestrado do Programa de Biologia Aplicada à Saúde (PPGBAS) do LIKA-UFPE.

A população a ser estudada é cerca de 200 pacientes - Sendo 50 DRC-SARC, 50 DRC-NSARC, 50 DRCNã-Sarcopênico e 50 DRC-SARC/Usuários de IECA e/ou BRA - com DRC em tratamento conservador, atendidos no ambulatório de doença renal crônica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram todos apresentados devidamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO APROVADO - APÓS ANÁLISE PENDÊNCIA PELOS RELATORES

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Solicitamos o comparecimento ao NAP para adquirir a Carta de Encaminhamento, caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 486/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcupe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -**



Continuação do Parecer: 3.258.943

Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1291773.pdf	09/04/2019 13:57:40		Aceito
Outros	termos_compromisso_geral.pdf	09/04/2019 13:55:46	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	Curriculo_Fabricio.pdf	09/04/2019 13:38:52	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLENovo.pdf	09/04/2019 13:38:11	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Geraldo_modificado.docx	09/04/2019 13:34:54	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	CARTA_PENDENCIAS.pdf	09/04/2019 13:34:24	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	Carta_anuencia_SAMEassinada.pdf	09/04/2019 13:17:50	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	Curriculo_Geraldo.pdf	09/04/2019 13:08:43	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	PauloLattes.pdf	13/03/2019 08:56:50	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	LucilaLattes.pdf	13/03/2019 08:56:16	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto2.docx	09/03/2019 19:47:01	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	termosdecompromissoetermodeconfidencialidade.pdf	07/02/2019 13:07:40	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito
Outros	cartadeapresentacao.pdf	07/02/2019 13:06:29	GERALDO JOSE DE AMORIM	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Parecer: 3.258.943

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 11 de Abril de 2019

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcurpe@gmail.com

ANEXO B - QUESTIONÁRIO IPAQ DE ATIVIDADE FÍSICA

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA -

Nome: _____
 Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE INGESTA ALIMENTAR

Questionário de Frequência Alimentar

Nome: _____

Alimentos	Frequência			Número de vezes										Refeições		
	D	S	M	1	2	3	4	5	6	7	8	9		Café da Manhã	Almoço	Janta
Leite Integral																
Leite Desnatado ou Semidesnatado																
Queijos Brancos (fresco/ requeijão/ ricota)																
Queijos Amarelos (prato/ muçarela)																
Crema de Leite																
Iogurte Natural																
Ovo (frito/ mexido/ poché)																
Frango (cozido/ assado/ frito)																
Carne Bovina (bife/ panela)																
Carne suína (lombo/ bisteca)																
Hambúrguer																
Fígado																
Visceras de Frango (miúdos)																
Mortadela, presunto																
Linguiça, salsicha																
Bacon/ toucinho																
Peixe (cozido/ assado/ frito)																
Atum/ sardinha em conserva																
Comarão																

Fonte: Viebig e Valero, 2004 (adaptado)