



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Juliana Giglio Paes Barreto

**Avaliação da massa muscular e sarcopenia em pacientes com doença renal
crônica**

Rio de Janeiro

2017

Juliana Giglio Paes Barreto

Avaliação da massa muscular e sarcopenia em pacientes com doença renal crônica

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor (a), ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Carla Maria Avesani

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

B273 Barreto, Juliana Giglio Paes.
Avaliação da massa muscular e sarcopenia em pacientes com doença renal
crônica / Juliana Giglio Paes Barreto. – 2017.
102 f.

Orientadora: Carla Maria Avesani
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição.

1. Nutrição – Teses. 2. Insuficiência renal crônica – Teses. 3. Músculos –
Teses. I. Avesani, Carla Maria. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição. III. Título.

es CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Juliana Giglio Paes Barreto

Avaliação da massa muscular e sarcopenia em pacientes com doença renal crônica

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor (a), ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em: 4 de julho de 2017.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Carla Maria Avesani (Orientadora)
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof.^a Dra. Maria Inês Barreto Silva
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Carlos Perez Gomes
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Prof. Dr. Henrique Novais Mansur
Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dra. Vivian Wahrlich
Universidade Federal Fluminense - UFF

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Milton e Vera, que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Gostaria de dizer que essa conquista não é só minha, mas nossa. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, gostaria de agradecer a Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus pais, por todo incentivo ao estudo desde o início de minha vida acadêmica, quando recebi a feliz notícia de ter passado no vestibular da UERJ. Quanta alegria sentimos... De lá pra cá muitos caminhos foram percorridos e hoje, ao ver finalizado o Doutorado, imagino e sinto a felicidade de vocês ao ver concluída esta etapa.

Não posso deixar de agradecer a esta amada instituição de ensino, que por muitos anos me abrigou, me acolheu, me estimulou e fez despertar em mim uma diversidade de sentimentos bons. Quantas amizades que duram até hoje, quantos momentos inspiradores de estudo e trabalho. Hoje choramos pelo momento difícil, mas temos a esperança que tudo voltará a ser como era antes.

E neste lugar tão querido foi onde tive a oportunidade de conhecer minha orientadora Carla Avesani. Pessoa de grande talento e coração. Agradeço não somente pelo exemplo de professora e orientadora dedicada e compromissada com a tarefa, mas também pela amizade, carinho e afeto que dedica a mim e a todos os seus alunos e orientandos. Muito obrigada por esses anos de trabalho, estudo, viagens e momentos de confraternização que podemos compartilhar.

Agradeço aos amigos que fiz, ao nosso grupo Rim-UERJ, às amigas Fernanda, Juliana, Larissa e Nilian. Um agradecimento especial à querida Nilian, que foi mais que uma amiga. Quanta ajuda dedicou a mim no treinamento das leituras de tomografia computadorizada, quanto tempo disponibilizado para que pudéssemos finalizar em tempo hábil. Nilian, muito obrigada, agradeço a você e estendo a toda família INCA, sem a qual esse trabalho não seria possível. Obrigada Nivaldo, Vivi, Cris e Renata, por permitirem a execução desse trabalho em suas dependências. Foram momentos muito felizes as minhas tardes de trabalho junto a vocês.

A toda equipe do PPG-ANS, professores e funcionários administrativos, agradeço por terem contribuído na minha formação, pela eficiência e disponibilidade sempre.

Ao querido grupo de São Paulo, um especial agradecimento, ao Antônio, Maria, Lilian e André por aceitarem essa parceria de trabalho e por confiarem em mim na execução de parte da tarefa que iniciou com vocês. Muito obrigada!!!

Ao meu querido esposo Fabrício por sua compreensão nos momentos de ausência e dificuldades, principalmente na reta final quando tudo parecia não dar tempo. Agradeço

também pelo melhor presente, nosso baby em meu ventre, Rodrigo, quanto estímulo e força você me deu nos momentos finais, sem que ao menos soubesse. Amo vocês.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

RESUMO

BARRETO, J. G. P. **Avaliação da massa muscular e sarcopenia em pacientes com doença renal crônica**. 2017. 102 f. Tese (Doutorado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade que pode levar a redução da massa muscular e ao desenvolvimento de sarcopenia. A condição inflamatória da doença, o tratamento de diálise, especialmente a hemodiálise (HD) e as alterações na massa muscular relacionadas ao envelhecimento incluem alguns dos fatores que induzem ao aumento do catabolismo proteico. Diversos estudos demonstraram a utilidade das imagens de tomografia computadorizada (TC) como método de referência para a avaliação da massa muscular. Contudo, na população de pacientes com DRC poucos trabalhos foram realizados com a utilização da TC para este fim. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar a massa muscular por métodos de referência e descrever a prevalência de sarcopenia em duas coortes de pacientes com DRC, sendo uma composta por pacientes com DRC não dependentes de diálise e outra composta por pacientes idosos com DRC em tratamento de hemodiálise. Considerando a TC como método de referência, no primeiro artigo desta tese o objetivo foi avaliar a massa muscular de pacientes não dependentes de diálise nos estágios 3 a 5 da DRC através da técnica de TC na região da terceira vértebra lombar. Ademais, estabeleceu-se como objetivos específicos avaliar: 1) a concordância entre a técnica de TC e métodos substitutivos utilizados na prática clínica para avaliação da massa muscular; 2) a prevalência de sarcopenia; 3) identificar qual método substitutivo apresenta maior concordância com a TC para o diagnóstico de sarcopenia. Os principais achados do primeiro estudo mostram que a circunferência muscular do braço (CMB) e a equação de Baumgartner foram os métodos com maior concordância com a TC para avaliar a massa muscular. Ademais, notou-se que a prevalência de sarcopenia variou de 3 a 7%, a depender do método utilizado para avaliar a massa muscular. O segundo artigo desta tese teve como objetivo avaliar a associação entre a redução da massa muscular, da força muscular e da sarcopenia com a piora do estado nutricional e condição clínica, redução da qualidade de vida, maior risco de hospitalização e mortalidade em pacientes idosos em HD. Esse segundo estudo apresentou como principais achados que a redução da força esteve associada com pior qualidade de vida e maior risco de hospitalização. Além disso, a condição de sarcopenia associou-se com pior estado nutricional, pior condição clínica e maior taxa de mortalidade. Esses estudos comprovam a importância de se avaliar a massa muscular em pacientes com DRC, considerando sua necessidade para o diagnóstico da sarcopenia, na prevenção de alterações do estado nutricional e, pela possibilidade de iniciar intervenções terapêuticas mais precoces. Além disso, métodos mais acessíveis na prática clínica, como antropometria e equação preditiva apresentaram boa concordância com método ouro para a avaliação da massa muscular em pacientes com DRC.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Massa muscular. Sarcopenia. Tomografia computadorizada.

ABSTRACT

BARRETO, J. G. P. **Evaluation of muscle mass and sarcopenia in chronic kidney disease patients**. 2017. 102 f. Tese (Doutorado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Chronic kidney disease (CKD) can lead to muscle mass wasting and sarcopenia. The inflammatory status inherent to the disease, the dialysis, especially the hemodialysis (HD) and the changes in muscle mass related to aging can partially explain the increased protein catabolism present in CKD. Several studies demonstrated the usefulness of computed tomography (CT) images for the assessment of muscle mass as a reference method. However, in the CKD patients, few studies applied CT aiming the assessment of muscle mass. The present study aims to evaluate the muscle mass by reference methods and to describe the prevalence of sarcopenia in two cohorts of patients with CKD, one comprised by patients on CKD stages 3 to 5 (non-dialysis dependent) and another comprised by elderly patients on HD. Considering CT as a reference method, the aim of the first paper was to evaluate the muscle mass in patients with CKD stage 3 to 5 (non-dialysis dependent) at the third lumbar vertebra region. Other objectives included to assess 1) the agreement between the CT and methods used in clinical practice to evaluate muscle mass; 2) the prevalence of sarcopenia; 3) to identify which substitute method shows better agreement with CT for the diagnosis of sarcopenia. The main findings of the first study showed that midarm muscle circumference (MAMC) and Baumgartner's equation were the methods with higher agreement with CT to assess muscle mass. In addition, the prevalence of sarcopenia varied from 3 to 7%, depending on the method applied to evaluate muscle mass. The second paper of this thesis aimed to evaluate the association between low muscle mass, low muscle strength and sarcopenia with worsening nutritional status and clinical condition, poor quality of life, higher hospitalization risk and mortality in elderly patients on HD. This second study showed that low muscle strength was associated with poorer quality of life and higher hospitalization risk and, sarcopenia, on the other hand, was associated with poorer nutritional status and clinical condition and higher mortality rates. These studies confirm the importance of the assessment of muscle mass in CKD patients, considering their usefulness for the diagnosis of sarcopenia, the prevention of nutritional disturbances and the possibility to apply early therapeutic interventions. In addition, accessible methods in clinical practice, such as anthropometry and predictive equation, showed a good agreement with the gold standard method for the evaluation of muscle mass in CKD patients.

Keywords: Chronic kidney disease. Computed tomography. Muscle mass. Sarcopenia.

RESUMEN

BARRETO, J. G. P. **Evaluación de la masa muscular y sarcopenia en pacientes con enfermedad renal crónica**. 2017. 105 f. Tese de Doutorado (Tese de Doutorado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad que puede conducir a la reducción de la masa muscular y al desarrollo de sarcopenia. La condición inflamatoria de la enfermedad, el tratamiento de diálisis, especialmente la hemodiálisis (HD) y los cambios en la masa muscular relacionados con el envejecimiento, incluyen algunos de los factores que inducen al aumento de la pérdida de la masa muscular. Diversos estudios demostraron la utilidad de las imágenes de tomografía computarizada (TC) como método de referencia para la evaluación de la masa muscular. Sin embargo, en la población de pacientes con ERC pocos trabajos se realizaron con la utilización de la TC para este fin. De esta forma, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la masa muscular por métodos de referencia y describir la prevalencia de sarcopenia en dos cohortes de pacientes con ERC, siendo una compuesta por pacientes con ERC no dependientes de diálisis y otra compuesta por pacientes ancianos con ERC en tratamiento de HD. Teniendo en cuenta la TC como método de referencia, el primer artículo de esta tesis tuvo como objetivo evaluar la masa muscular de pacientes no dependientes de diálisis en las etapas 3 a 5 de la ERC a través de la técnica de TC en la región de la tercera vértebra lumbar. Además, se estableció como objetivos específicos evaluar: 1) la concordancia entre la técnica de TC y métodos sustitutivos utilizados en la práctica clínica para evaluación de la masa muscular; 2) la prevalencia de sarcopenia; 3) identificar qué método sustitutivo presenta mayor concordancia con la TC para el diagnóstico de sarcopenia. Las principales conclusiones del primer estudio muestran que la circunferencia muscular del brazo (CMB) y la ecuación de Baumgartner fueron los métodos con mayor concordancia con la TC para evaluar la masa muscular. Además, se notó que la prevalencia de sarcopenia varió entre 3 y 7%, a depender del método utilizado para evaluar la masa muscular. El segundo artículo de esta tesis tuvo el objetivo de evaluar la asociación entre la reducción de la masa muscular, de la fuerza muscular y de la sarcopenia con el empeoramiento del estado nutricional y la condición clínica, reducción de la calidad de vida, mayor riesgo de hospitalización y mortalidad para pacientes ancianos de HD. Este segundo estudio presentó como principal conclusión que la reducción de la fuerza estuvo asociada con peor calidad de vida y mayor riesgo de hospitalización. Además, la condición de sarcopenia se asoció al peor estado nutricional, peor condición clínica y mayor tasa de mortalidad. Estos estudios muestran la importancia de evaluar la masa muscular en pacientes con ERC, considerando su necesidad para el diagnóstico de la sarcopenia, en la prevención de alteraciones del estado nutricional y, por la posibilidad de iniciar intervenciones terapéuticas anteriormente. Además, métodos más accesibles en la práctica clínica, como antropometría y ecuación predictiva, presentaron buena concordancia con método oro para la evaluación de la masa muscular en pacientes con ERC.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Masa muscular. Sarcopenia. Tomografía computarizada.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da literatura

Quadro 1	Estágios e prognóstico da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e albuminúria.....	20
Figura 1	Componentes da composição corporal.....	25
Quadro 2	Métodos de avaliação da massa muscular.....	26

Artigo 1

Figure 1	<i>Flow chart of study inclusion and exclusion.....</i>	36
Figure 2	<i>Description of cross-section evaluation of the muscles located at the third lumbar vertebra by computed tomography.....</i>	39
Figure 3	<i>Proportion of patients with sarcopenia defined by different methods in non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5.....</i>	44

Artigo 2

Figure 1	<i>Hospitalization plots according to muscle mass, muscle strength and presence of sarcopenia in elderly patients on maintenance hemodialysis.....</i>	63
Figure 2	<i>Survival plots according to low muscle mass, muscle strength and presence of sarcopenia in elderly patients on maintenance hemodialysis...</i>	65

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Table 1	Main demographic and clinical characteristics of non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5 under conservative treatment (n=233).....	40
Table 2	Cutoffs to define low muscle mass (25th percentile) according to gender of non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5 (n = 233).....	42
Table 3	Agreement and univariate association between muscle mass evaluated by computed tomography and methods applied in clinical practice in non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5, according to gender (n = 233).....	43

Artigo 2

Table 1	Demographic, nutritional and clinical characteristics according to the groups of muscle mass and strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170).....	60
Table 2	Specific and generic dimensions of the Kidney Disease Quality of Life – Short Form 1.3 according to the groups of muscle mass and strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=154).....	62
Table 3	Hospitalization relative risk (RR) using univariate and multivariate Poisson regression analysis across groups of muscle mass and muscle strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170).....	64
Table 4	Mortality hazard ratio across groups of muscle mass and muscle strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170).....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Português

ASG	Avaliação Subjetiva Global
BIA	Bioimpedância Elétrica
BMI	<i>Body mass index</i>
CMB	Circunferência muscular do braço
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Circunferência da Panturrilha
DEP	Desnutrição Energético-Proteica
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DXA	Absorciometria de duplo feixe de raio- X
EFDR	Estágio Final de Doença Renal
EUA	Estados Unidos da América
HD	Hemodiálise
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
MCM	Massa Corporal Magra
MLG	Massa Livre de Gordura
MME	Massa Muscular Esquelética
RAC	Razão Albumina Creatinina
RM	Ressonância Magnética
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TEA	Taxa de Excreção de Albumina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TC	Tomografia Computadorizada
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Inglês

ASM	<i>Appendicular skeletal muscle mass</i>
ASMI	<i>Appendicular skeletal muscle mass index</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BFI	<i>Body fat index</i>
BW	<i>Body weight</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
CI	<i>Confidence intervals</i>
CCI	<i>Calf circumference index</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special</i>
ESRD	<i>End-stage renal disease</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia for Older Persons</i>
FFM	<i>Fat-free mass</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
HC	<i>Hip circumference</i>
HGS	<i>Hand grip strength</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
hsCRP	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i>
IRSNM	<i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
MAMC	<i>Midarm muscle circumference</i>
MHD	<i>Maintenance hemodialysis</i>
MIS	<i>Malnutrition Inflammation Score</i>
MIVC	<i>Malnutrition, Inflammation and Vascular Calcification</i>
MM	<i>Muscle mass</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDQoL-SF	<i>Kidney Disease Quality of Life – Short Form 1.3</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
25(OH)D	<i>25-hydroxyvitamin D</i>
PEW	<i>Protein Energy Wasting</i>
QoL	<i>Quality of life</i>

RR	<i>Relative risk</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SCWD	<i>Society of Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disorders</i>
SEE	<i>Standard error of estimation</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SGA	<i>Subjective global assessment</i>
7p-SGA	<i>7-point subjective global assessment</i>
SMM	<i>Skeletal muscle mass</i>
SPSS	Statistical package for the social sciences
TSF	<i>Triceps skinfold</i>
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	17
1	REVISÃO DA LITERATURA	19
1.1	Definição, estadiamento e epidemiologia da doença renal crônica	19
1.2	Alterações do Estado Nutricional na DRC	21
1.2.1	<u>Desnutrição energético-proteica</u>	22
1.2.2	<u>Obesidade</u>	22
1.2.3	<u>Sarcopenia</u>	23
1.3	Avaliação da massa muscular	25
1.3.1	<u>Métodos de avaliação da massa muscular na DRC</u>	29
2	OBJETIVO	31
2.1	Objetivo Geral	31
2.2	Objetivos Específicos	31
3	RESULTADOS	32
3.1	Artigo 1: Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods	32
3.2	Artigo 2: Association of sarcopenia with nutritional parameters, clinical condition, quality of life, hospitalization and mortality in elderly on hemodialysis patients: a	52
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO A – Confirmação da submissão do Artigo 1	80
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia referente ao Artigo 1	81
	ANEXO C – Parecer favorável da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) referente ao Artigo 1	82
	ANEXO D – Confirmação da submissão do Artigo 2	90
	ANEXO E – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro referente ao Artigo 2.....	91
	ANEXO F - Avaliação Subjetiva Global – 7 pontos empregada no Artigo 1 e no Artigo 2.....	92

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao Artigo 1	94
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ referente ao Artigo 2.	99

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade que pode levar à redução da massa muscular, decorrente da diminuição da ingestão alimentar, do concomitante estado pró-inflamatório proveniente da uremia, além do aumento no catabolismo proteico e gasto energético devido ao tratamento instituído, como a hemodiálise (HD) ou a diálise peritoneal (DP). Como consequência, a desnutrição energético-protéica (DEP) constitui uma das comorbidades mais frequentes nesses pacientes (1). Estima-se uma prevalência entre 11 a 28% nos estágios não dependentes da diálise (estágios 3 a 5 da DRC) (2-5) e 18 a 61% nos pacientes em tratamento dialítico, a depender das características da amostra, como o local do estudo, etnia predominante e a modalidade de diálise (6-13).

Além da condição catábólica inerente à doença e ao tratamento instituído (HD ou DP), deve-se considerar também as alterações na massa muscular relacionadas ao envelhecimento (14-16). A prevalência de pacientes idosos em diálise tem aumentado rapidamente nas últimas décadas (17). É bem sabido que o envelhecimento humano é caracterizado por um declínio progressivo da massa muscular esquelética, principalmente após os 45 anos de idade (18). No entanto, estudos que abordam o impacto desse fenômeno de envelhecimento na condição clínica, estado nutricional e qualidade de vida na doença renal terminal são poucos.

A redução de massa muscular associada ao envelhecimento foi inicialmente chamada de sarcopenia. Contudo, a partir da publicação de quatro consensos voltados à definição, etiologia e critérios diagnósticos de sarcopenia, a definição do termo foi revista com proposta de uma definição mais ampla englobando a redução concomitante da massa e da função muscular, que ocorre com o envelhecimento, mas que também cursa em enfermidades consumptivas como a DRC, independente da faixa etária (19-22). Esta condição propicia um estado de saúde prejudicado com transtornos de mobilidade, aumento do risco de quedas e fraturas, redução na habilidade para realizar atividades da vida diária, incapacidade, perda de independência e aumento do risco de morte (19).

Desde a publicação dos consensos, a comunidade científica tem despertado o interesse na avaliação da massa muscular em diversos grupos, incluindo aqueles com enfermidades crônicas, como a DRC. A investigação da redução de massa muscular em pacientes com DRC pressupõe o estudo dos métodos para o seu diagnóstico. Os métodos com maior precisão, como a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e a absorciometria de duplo feixe de raios-X (DXA) apresentam maior custo, acesso limitado e a necessidade de

técnico especializado para sua operação, o que limita o emprego na prática clínica (1). Recentemente, o consenso europeu de sarcopenia identificou a TC como o método padrão-ouro para a detecção de redução de massa muscular em ensaios clínicos, devido à sua alta precisão e confiabilidade (19). A TC possui ainda a vantagem de não sofrer influência do estado de hidratação, condição muito comum em pacientes nos estágios 4 a 5 da DRC e em diálise (23). Os métodos de menor precisão, em contrapartida, como a impedância bioelétrica (BIA), a antropometria e a utilização de equações de estimativa da massa muscular agregam características de maior aplicabilidade na prática clínica, de forma que o seu desempenho em relação aos métodos de maior precisão deve ser testado antes que os mesmos sejam adotados no ambiente ambulatorial (1).

Importante destacar que até o momento não foram encontrados estudos que tenham empregado a TC para avaliar a massa muscular nos estágios anteriores ao início da terapia dialítica.

Considerando que a redução da massa muscular é uma condição presente na população de pacientes com DRC, podendo levar a prejuízos na mobilidade física, redução da qualidade de vida e da sobrevivência; que a avaliação da massa muscular é um critério importante para o diagnóstico nutricional e de sarcopenia nesses e, finalmente, que investigar a massa muscular por métodos de referência como a TC e DXA adicionam importante conhecimento para avaliação do estado nutricional desse grupo de pacientes com risco nutricional, o presente estudo tem como objetivo geral avaliar a massa muscular por métodos de referência e descrever a prevalência de sarcopenia em duas coortes de pacientes com DRC, sendo uma composta por pacientes com DRC não dependentes de diálise e outra composta por pacientes idosos com DRC em tratamento de HD.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Definição, estadiamento e epidemiologia da doença renal crônica

A DRC é um problema de saúde pública mundial com aumento progressivo da sua incidência e prevalência, e alto custo econômico e social. Devido ao seu caráter progressivo, a DRC pode evoluir para o estágio final de doença renal (EFDR). Neste momento é necessário o início da terapia renal substitutiva na forma dialítica (HD e DP) ou transplante renal para a manutenção da vida (24-26).

Segundo o guia mais atual de prática clínica para avaliação e tratamento da DRC – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (27) – a DRC é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou na função renal, presentes por no mínimo 3 meses, com implicações para saúde. De acordo com o guia KDIGO o estadiamento da DRC deve se basear na causa da DRC, taxa de filtração glomerular (TFG) e no grau de albuminúria, conforme apresentado no Quadro 1.

O estadiamento da DRC segundo o grau de albuminúria pode ser realizado tanto pela taxa de excreção de albumina (TEA), bem como pela razão albumina/creatinina (RAC). Neste caso, a classificação é feita em 3 categorias: Estágio A1 (TEA < 30 mg/24h) ou (RAC < 30 mg/g); Estágio A2 (TEA 30-300 mg/24h) ou (RAC 30-300 mg/g); Estágio A3 (TEA > 300 mg/24h) ou (RAC > 300 mg/g). Sendo assim, na predição de risco para desfecho da DRC, devem-se identificar as seguintes variáveis: 1) causa da DRC; 2) categoria da TFG; 3) categoria de albuminúria; 4) outros fatores de risco e comorbidades (27).

De acordo com os dados mais recentes do *United States Renal Data System* (USRDS) (17) – sistema de dados nacional dos Estados Unidos da América (EUA) que coleta, analisa e distribui informações sobre a DRC e sobre o EFDR na população dos EUA, – o número de casos incidentes de indivíduos em EFDR em 2013 foi de 117.162, sendo a taxa de incidência não ajustada de 363 por milhão/ano. Embora o número de casos incidentes tenha estabilizado em 2010, o número de casos prevalentes continua a aumentar em cerca de 21.000 por ano. Em dezembro de 2013, 63,7% dentre os pacientes prevalentes eram tratados por HD, 6,8% por DP e 29,2% por transplante renal (17).

Quadro 1 - Estágios e prognóstico da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e albuminúria.

				Estágios de albuminúria persistente		
				RAC (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30	30-300	> 300
Estágios de TFG (ml/min/1.73 m ²)	1	Normal ou elevada	≥ 90	-	Monitorar	Encaminhar
	2	Redução leve	60-89	-	Monitorar	Encaminhar
	3 ^a	Redução leve a moderada	45-59	Monitorar	Monitorar	Encaminhar
	3 ^b	Redução moderada a grave	30-44	Monitorar	Monitorar	Encaminhar
	4	Redução grave	15-29	Encaminhar	Encaminhar	Encaminhar
	5	Falência renal	< 15	Encaminhar	Encaminhar	Encaminhar

Legenda: TFG: Taxa de Filtração Glomerular. RAC: Razão Albumina/Creatinina. Verde: Baixo risco (monitorar 1x/ano se presença de DRC); Amarelo: Risco moderadamente aumentado (monitorar 1x/ano); Laranja: Alto risco (monitorar 2 x/ano); Vermelho: Risco muito alto (monitorar 3 x/ano); Vermelho escuro: Risco muito alto (monitorar 4x/ano ou mais).

Nota: Na ausência de evidências de dano renal, os estágios 1 e 2 não preenchem os critérios para DRC.

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2013 (27).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) realiza anualmente um inquérito nacional coletando informações básicas dos pacientes com DRC em programa de diálise nos centros de diálise cadastrados na SBN desde o ano de 2000. Os dados mostram que em julho de 2014 o número total estimado de pacientes em diálise foi de 112.004, contudo, a taxa de centros de diálise respondentes foi de 44%. Nota-se que a massiva maioria dos respondentes estava em tratamento de HD (91%) e uma minoria (9%) em diálise peritoneal. Ademais, 29% do total de pacientes estavam em fila de espera para transplante renal (28).

Em face à necessidade de conhecimento sobre a situação epidemiológica da DRC no Brasil, foi realizado um estudo que buscou descrever o perfil epidemiológico de adultos (≥ 18 anos) que autorreferiram diagnóstico médico de DRC. O estudo foi realizado com base na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, estudo de base populacional e domiciliar realizado no Brasil (29). Os resultados desta pesquisa mostram que a prevalência de DRC nos estágios não dependentes de diálise foi de 1,4% (IC95% 1,3 – 1,6), sendo semelhante entre os sexos masculino [1,4% (IC95% 1,1 – 1,6)] e feminino [1,5% (IC95% 1,3 – 1,7)], embora

significativamente maior nos indivíduos mais idosos [60 a 64 anos: 2,0% (IC95% 1,3 – 2,7); 65 a 74 anos: 2,9% (IC95% 2,0 – 3,8) e >75 anos 3,6% (IC95% 2,1- 5)] do que nos mais jovens [18 a 29 anos: 0,5 (IC95% 0,4 – 0,7); 30 a 59 anos: 1,4% (IC95% 1,2 – 1,6)]. A prevalência de indivíduos em tratamento crônico de diálise, dentre os que declararam ter DRC, foi de 7,4% (IC95% 4,4 – 10,3), sendo maior no sexo masculino (12,4%; IC95% 6,5 – 18,3) (29).

Esses dados apontam a DRC como um problema de saúde pública mundial. O aparecimento de novos casos é alarmante por contribuir com perdas funcionais e comprometimento da independência e da autonomia, muitas vezes tornando os indivíduos enfermos dependentes parciais ou totais dos cuidados de segundos, causando prejuízos nos estados de saúde física, mental, funcional, bem-estar geral, interação social e satisfação dos indivíduos em tratamento dialítico (30). Muitas alterações físicas e funcionais que acometem os indivíduos no EFDR são decorrentes das alterações metabólicas causadas pela DRC e que podem levar a modificações no estado nutricional.

1.2 Alterações do Estado Nutricional na DRC

Avanços em pesquisas durante as últimas décadas têm contribuído para aumentar o entendimento de como a DRC e comorbidades associadas (diabetes, osteoporose, doença cardiovascular); suas complicações (acidose metabólica, excesso de produção de glicocorticoides, inflamação e/ou defeito na sinalização de insulina/fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), e abordagem terapêutica empregada (diálise e transplante renal) contribuem para o desenvolvimento de DEP, com ênfase na redução de massa muscular esquelética (1).

Além da DEP, estudos recentes têm demonstrado que a obesidade também é uma alteração nutricional frequente em pacientes com DRC (31). Em consonância com a epidemia de obesidade crescente no mundo, a obesidade em pacientes em EFDR é frequente, uma vez que constitui um fator de risco independente para redução da TFG e início de terapia renal substitutiva (32). Dessa forma, deve-se estar atento para o seu rastreamento nesse grupo de pacientes.

1.2.1 Desnutrição energético-proteica

Em 2007, a *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (IRSNM) propôs o emprego do termo *protein energy wasting* (PEW) para descrever o processo de DEP que acomete pacientes com DRC, especialmente aqueles em tratamento de diálise (33). O conceito de PEW refere-se a um distúrbio nutricional e metabólico presente em pacientes onde há redução da ingestão alimentar com concomitante aumento do catabolismo proteico e gasto energético. Nessa situação, observa-se uma perda simultânea de proteína corporal somática e das reservas de energia, levando em última análise, à perda de massa muscular e gordura corporal e, ainda que raramente, à caquexia (33). O termo PEW foi bem aceito na língua inglesa, porém na língua portuguesa não se encontrou um termo equivalente, de forma que em nosso meio, esta condição é descrita como DEP, sendo essa a forma a ser empregada nessa revisão da literatura.

A prevalência de DEP na DRC é elevada. Ao empregar a avaliação subjetiva global ou o *malnutrition inflammation score* (MIS) para o diagnóstico de DEP, estima-se uma prevalência entre 11 a 28% nos estágios não dependentes da diálise (Estágios 3 a 5 da DRC), sendo que a mesma aumenta à medida que a DRC progride (2-5). Em pacientes em diálise, nota-se uma prevalência maior, variando de 18 a 61% a depender das características da amostra tais como o local do estudo, a etnia predominante e a modalidade de diálise (HD ou DP) (6-13). Vale mencionar que a condição de DEP pode coexistir com excesso de gordura corporal, de forma que vale discutir sobre a obesidade nesse grupo de pacientes.

1.2.2 Obesidade

Outra alteração importante relacionada ao estado nutricional e presente no paciente com DRC é a obesidade. Estudos mostram que a prevalência de sobrepeso e obesidade nos pacientes com DRC, diagnosticados a partir do índice de massa corporal ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), pode variar de 20 a 60% a depender das características da amostra estudada (9, 31, 34, 35).

Em contraste com a população em geral, a obesidade entre os pacientes em EFDR, diagnosticada pelo IMC, está associada a uma melhor sobrevida e redução da taxa de

hospitalização (36). Esse quadro foi denominado de “epidemiologia reversa da obesidade” ou “paradoxo da obesidade”.

Vários instrumentos são utilizados para o diagnóstico da obesidade, sendo o IMC um índice bastante empregado em razão da facilidade de sua aplicação. Contudo, sua utilização pode levar a importantes erros no diagnóstico nutricional por não distinguir gordura corporal de massa corporal magra (MCM), não avaliar distribuição de gordura corporal e sofrer grande influência de retenção hídrica (37). Dessa forma, o efeito protetor da obesidade avaliado pelo IMC observado em pacientes com DRC e em EFDR, pode ser decorrente dos erros de classificação do estado nutricional (38). De fato, Sharma e colaboradores (38) ao avaliarem a prevalência de obesidade na amostra do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES; 1999-2004), incluindo indivíduos nos estágios 1 a 5 (não dialítico) da DRC, mostraram que o IMC subestimou o diagnóstico de obesidade em comparação ao diagnóstico feito pelo DXA (41% pelo IMC vs 71% pela DXA). Chama atenção que o erro no diagnóstico de obesidade pelo IMC aumentou com a piora da TFG sendo ainda maior entre os obesos com sarcopenia. Considerando o exposto, o diagnóstico adequado de obesidade, empregando métodos de avaliação da composição corporal, é de grande importância para avaliar a associação entre os diferentes compartimentos corporais (gordura corporal e MCM) e o aumento da morbi-mortalidade. Em especial, deve-se se dar atenção ao rastreamento de redução de massa muscular, o qual não pode ser avaliado pelo IMC.

1.2.3 Sarcopenia

O termo sarcopenia tem origem no grego “*sarx*” (carne) e “*penia*” (deficiência). Desde as primeiras tentativas para se elaborar esse conceito, o termo sarcopenia foi atribuído à perda de massa muscular relacionada à idade, o que levou os pesquisadores a aventar que esta condição levaria a desdobramentos negativos à saúde e à funcionalidade física em indivíduos idosos (19).

Nesse contexto, grupos internacionais de estudos sobre a sarcopenia publicaram desde o ano de 2010 consensos relacionados ao tema, com o objetivo de criarem uma definição e um diagnóstico clinicamente aplicável. Os consensos publicados até o momento constituem: (i) *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special – Interest Group on cachexia-anorexia in chronic wasting diseases* (ESPEN)(20); (ii) *European Working Group*

on Sarcopenia for Older Persons (EWGSOP) (19); (iii): *International Working Group (IWG)* (21) e (iv) *Society of Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disorders (SCWD)* (22). As definições propostas por esses consensos recomendam a utilização conjunta da massa muscular e da força muscular e/ou desempenho físico como critérios para o diagnóstico da sarcopenia. Embora os critérios, métodos e pontos de corte difiram entre os consensos, a definição de sarcopenia converge na redução concomitante de massa muscular e da força e ou/desempenho físico que ocorrem com o envelhecimento.

Independente do envelhecimento, vários fatores podem estar envolvidos na etiologia e na progressão da sarcopenia. Entre eles, pode-se destacar as doenças com falhas crônicas de órgãos (como a DRC), doenças consuptivas e inflamatórias, desnutrição grave e condições que levam à restrição ao leito ou à mobilidade restrita (19). Sendo assim, a sarcopenia pode se fazer presente em pacientes com DRC independentemente da faixa etária (19).

Os estudos que envolvem o tema sarcopenia na DRC empregando a definição mais atual de redução concomitante de massa muscular e de força ou de desempenho físico são escassos. Até o momento, na fase não dialítica da doença, apenas um trabalho foi publicado, mostrando uma prevalência de sarcopenia de 5,9% a 9,8%, a depender do método aplicado para avaliação de redução de massa muscular, sendo a mesma estimada por 3 métodos (massa muscular esquelética pela equação de Janssen pela análise de BIA, exame físico de massa muscular da avaliação subjetiva global (ASG) e circunferência muscular do braço (CMB)) (39). Esse mesmo estudo, além de avaliar a prevalência de sarcopenia, também investigou sua relação com a mortalidade e observou que os pacientes sarcopênicos apresentaram menor taxa de sobrevida, independentemente do método empregado para o diagnóstico de sarcopenia (39). Em pacientes em HD, um número maior de estudos foi realizado, mostrando uma variação mais ampla na prevalência de sarcopenia (4% a 63%), a depender do método e ponto de corte empregado para o diagnóstico, tanto de redução de massa muscular (DXA, BIA, antropometria), quanto de redução de força muscular (força de preensão manual) (40-42).

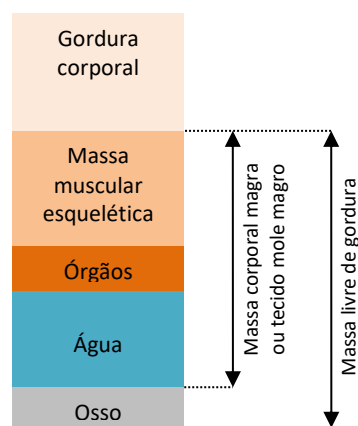
Desconhecemos trabalhos que tenham investigado a presença de sarcopenia (empregando a definição proposta nos consensos) em pacientes em DP e transplante renal.

Nesse sentido, é importante descrever os métodos de avaliação da massa muscular, uma vez que a sua redução constitui um critério essencial para o diagnóstico da sarcopenia.

1.3 Avaliação da massa muscular

A massa muscular constitui um dos componentes da MCM, sendo esse um dos compartimentos da composição corporal. De maneira simplificada, o corpo humano pode ser entendido como um conjunto de 2 compartimentos: gordura corporal e MCM (**Figura 1**). A gordura corporal engloba a soma de tecido adiposo (colágeno e as fibras elásticas, fibroblastos e capilares) e de massa de gordura (lipídeos, principalmente triglicerídeos). Já a MCM, também chamada de tecido mole magro, corresponde à soma da água corporal total, da massa muscular esquelética (MME), de órgãos e massa residual, incluindo tecido conjuntivo e sangue. Quando a MCM é somada ao tecido mineral ósseo, tem-se o que se define como massa livre de gordura (MLG) (23). Assim, MCM, MLG e MME representam tecidos diferentes, os quais por vezes são erroneamente tratados como sinônimos (**Figura 1**). A identificação desses termos torna-se importante para proceder com a escolha do método de avaliação mais adequado para avaliar esses compartimentos corporais.

Figura 1 - Componentes da composição corporal



Fonte: adaptado de Carrero e colaboradores, 2016 (1).

Vários métodos podem ser utilizados para avaliação da MCM, MLG ou MME. A escolha dependerá do objetivo da avaliação (pesquisa clínica, epidemiológica ou assistencial), custo da técnica, acessibilidade (portabilidade do equipamento e necessidade de pessoal treinado), exposição à radiação e necessidade de colaboração do examinado. Atualmente, a

antropometria (circunferência da panturrilha, CMB, dobra do músculo adutor do polegar), a BIA, a DXA, a RM e a TC constituem as técnicas mais empregadas em pesquisas clínicas ou epidemiológicas para a avaliação da MME. Esses procedimentos podem ainda ser utilizados para fins assistenciais, a depender das características e objetivos da técnica empregada. O **Quadro 2** descreve de forma resumida as técnicas para avaliação de massa muscular com aplicação em pacientes com DRC.

Quadro 2 - Métodos de avaliação da massa muscular

Modalidade	Método	Compartimento corporal avaliado	Aplicabilidade clínica	Vantagens	Desvantagens
Sinais visuais	Exame físico, componentes da pontuação (ASG e MIS)	MME	↑↑↑	Fácil, não requer equipamento ou conhecimento aprofundado	Alta variabilidade inter e intra-observador, não quantitativa. Sofre variação pelo estado de hidratação
Antropometria	CMB, CP, dobra do músculo adutor do polegar	MME	↑↑↑	Portabilidade, baixo custo, fácil, amplamente disponível	Baixa precisão, alta variabilidade inter e intra-observador, sofre variação do estado de hidratação
Equações estimativas	Vários	MME	↑↑↑	Baixo custo em geral, prontamente disponível	Sofre variação do estado de hidratação. Não foi testada a concordância com medidas diretas de massa magra em pacientes com DRC
Cinética da creatinina	Excreção de creatinina urinária	MME	↑↑	Baixo custo	Afetada pela qualidade da coleta de urina de 24h; influenciada pela creatina dietética e ingestão proteica; influenciada pela degradação e eliminação de creatinina; não é válida para pacientes em diálise; ausência de valores de referência
	Creatinina sérica (aplicada em equações para estimar tecido mole magro)	Tecido mole magro	↑↑↑	Baixo custo, permite avaliação de rotina em pacientes em diálise	Influenciada pela quantidade de creatina e proteína dietética; influenciada pela degradação e eliminação de creatinina; equação tem que ser validada em outras populações, é direcionada para pacientes em HD.
Impedância bioelétrica	BIA	MLG	↑↑↑	Amplamente disponível, médio custo, baixa variabilidade inter	Não fornece medidas diretas de massa magra, equações não são validadas em pacientes

				e intra-observador, rápida, portátil	com DRC, amputações e marcapasso impedem o uso. Em geral, é afetada pelo estado de hidratação
Contagem corporal total (<i>Whole-body Counting</i>)	Potássio corporal total	Massa celular corporal	↓	Alta precisão, não sofre influência do estado de hidratação	Alto custo, medidas de massa celular corporal, que é uma medida indireta de massa muscular
Análise de ativação de nêutrons	Nitrogênio corporal total	Compartimento proteico corporal	↓	Alta precisão, não sofre influência do estado de hidratação, útil quando valia modelos de compartimentos múltiplos para avaliar a composição corporal	Medida da reserva de proteína corporal, que é uma medida indireta de massa muscular; exposição à radiação (semelhante ao raio-x de tórax)
Técnicas de imagem	DXA	Tecido mole magro MLG: Tecido mole magro + osso Massa esquelética apendicular: tecido mole magro braços + pernas	↓	Equipamentos geralmente disponíveis em hospitais e centros de pesquisa, alta precisão	Exposição à radiação, alto custo, medidas de tecido mole magro; implantes ortopédicos podem levar a leituras equivocadas do tecido corporal avaliado; medidas influenciadas pelo estado de hidratação
	TC	Área muscular transversal, densidade muscular, produzindo estimativa da MME	↓	Alta precisão da área e volume do corte transversal, densidade muscular proporciona medidas de qualidade muscular, teoricamente não influenciada pelo estado de hidratação	Exposição à radiação, alto custo, variações entre equipamentos, fornece apenas estimativas regionais do tamanho do músculo (vs todo o corpo)
	RM	Área muscular transversal, obtendo-se a estimativa da MME		Alta precisão da área e volume do corte transversal, nenhuma exposição à radiação; não influenciada pelo estado de hidratação	Alto custo, variações entre equipamentos, estima o tamanho regional do músculo, implante de metal impede sua utilização

Legenda: ASG: Avaliação global subjetiva; MIS: *malnutrition inflammation score*; MME: massa muscular esquelética; CMB: circunferência muscular do braço; CP: circunferência da panturrilha; DRC: doença renal crônica; DXA: absorciometria de raios-X de dupla energia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética;

Fonte: adaptado de Carrero e colaboradores, 2016 (1).

De particular interesse, o EWGSOP recomenda o emprego de equações que estimam a massa muscular apendicular a partir de medidas antropométricas e de força de preensão manual (43), e a MME, a partir de dados da BIA (44). A primeira equação foi proposta por Baumgartner e colaboradores (43), incluindo variáveis como peso corporal, estatura, circunferência do quadril e força de preensão manual de acordo com o sexo. Essa equação apresentou boa concordância com o DXA, no estudo original da equação, o qual incluiu amostra de indivíduos idosos sem DRC. Já a segunda equação de estimativa da massa muscular foi desenvolvida no estudo de Janssen e colaboradores (44), incluiu adultos saudáveis e apresentou boa correlação com a massa muscular avaliada pela RM. Essa fórmula incluiu medidas de resistência (em ohms) obtidas a partir da BIA e variáveis como altura, idade e sexo. Em pacientes com DRC, desconhecemos trabalhos que tenham aplicado a equação de Baumgartner e colaboradores (43), mas a equação de Janssen e colaboradores (44) foi aplicada em pacientes com DRC na fase não dialítica (39), mostrando boa associação com desfecho de mortalidade (39).

No que se refere às técnicas de imagem, em particular a RM e a TC, sabe-se que as mesmas foram inicialmente desenvolvidas para obtenção de diagnósticos de tumores e outras enfermidades. Posteriormente, com o desenvolvimento de *softwares* específicos, essas técnicas passaram a ser empregadas também para avaliação da composição corporal com alta precisão. A RM e a TC possuem a vantagem de avaliar os componentes da MCM (vísceras, músculo esquelético e tecido conjuntivo) e da gordura corporal (subcutânea e visceral) de forma isolada e sem influência do estado hídrico em uma região específica do corpo (23). Além disso, permitem o cálculo da densidade muscular, que fornece informações adicionais sobre a qualidade do músculo ou o grau de infiltração de gordura intramuscular (45).

A avaliação da composição corporal por meio da RM na região abdominal foi validada no estudo de Shen e colaboradores (46) em amostra de 328 indivíduos adultos saudáveis. Os autores observaram que a terceira vértebra lombar (L3), região 5 cm acima de L4/L5, foi a que apresentou melhor associação com o volume muscular corporal total avaliado pela RM (46). Posteriormente, Mourtzarks e colaboradores (47) ao testarem o uso de imagens de L3 obtidas por TC, para avaliação de massa muscular em pacientes oncológicos, observaram que a massa muscular da região lombar em L3 apresentou forte associação com a massa corporal magra obtido pela DXA. Desde então, trabalhos envolvendo pacientes oncológicos vêm empregando a região lombar em L3 para avaliar composição corporal (48-50) empregando *software* específico (SliceOmatic; TomoVision, Montreal, Quebec, Canadá) desenvolvido para identificar a demarcação tecidual específica através de unidades em Hounsfield para os

diferentes tecidos, como músculo esquelético, tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo intramuscular. Áreas transversais (cm^2) são então calculadas para cada compartimento pela soma dos pixels de cada tecido, multiplicando-se pelo pixel da área da superfície (23). É importante notar que esta técnica é utilizada para avaliar a quantidade de músculo esquelético da área da secção transversal (cm^2), contudo, também pode ser utilizada para estimar a MME de todo o organismo, através de equação de predição (47). Por todos esses aspectos, vários estudos têm se apoiado na utilização das imagens de TC como um método válido e preciso para avaliar a composição corporal em indivíduos com diferentes doenças (23, 47, 51).

1.3.1 Métodos de avaliação da massa muscular na DRC

Para fins de diagnóstico, a MME é o compartimento ideal para avaliar anormalidades musculares em indivíduos com DRC, uma vez que pode sofrer alterações estruturais como resultado do desequilíbrio homeostático na DRC não tratada (1, 52-54). Contudo, a precisão dos métodos de avaliação da massa muscular pode sofrer influência de fatores relacionados à própria doença, em especial, o estado de hidratação, que pode estar presente tanto nos estágios que antecedem a terapia renal substitutiva, bem como na vigência de diálise. Para os pacientes em diálise, a avaliação da composição corporal deve ser realizada após a sessão de HD ou com a cavidade peritoneal vazia, no caso de pacientes em DP, com intuito de minimizar os efeitos de alterações no estado de hidratação (1).

A DXA, provavelmente, consiste no método de imagem mais utilizado na literatura para avaliar a massa muscular em pacientes com DRC (1), apesar de sofrer influência dos níveis de hidratação (55). Em relação ao uso da TC e da RM para avaliação da composição corporal, poucos foram os estudos em pacientes com DRC que a utilizaram para este fim (56-58). Ohkawa e colaboradores (56) em estudo com pacientes em HD compararam a massa muscular da área transversal da coxa avaliada por TC com outros indicadores de massa muscular e observou que a área total da coxa esteve significativamente associada com a produção de creatinina no dialisato, indicando que a área total da coxa refletia a massa muscular corporal total (56). Recentemente, Fukasawa e colaboradores (57), ao estudarem pacientes em HD, mostraram que a redução da área muscular transversal da coxa (avaliada pela TC) se associou de forma significativa com o aumento das taxas de mortalidade, não

encontrando a mesma associação com a redução de gordura (coxa e abdômen) e com o do músculo abdominal. Dessa forma, a técnica de TC para avaliação da composição corporal, em especial da massa muscular, tem sido empregada em estudos de pacientes em tratamento de HD. Chama atenção que desconhecemos trabalhos que tenham empregado a TC para avaliar massa muscular nos estágios anteriores ao início da terapia renal substitutiva. Sendo assim, estudos que avaliem a massa muscular de pacientes nos estágios 3 a 5 da DRC não dialíticos dependentes por meio da TC justificam-se pela alta precisão e qualidade do método e por permitir avaliação da densidade muscular (que infere sobre a qualidade do músculo). Essas características da TC a tornam um método de referência para testar a concordância com outros métodos mais comumente aplicados na prática clínica para avaliar a massa muscular.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a massa muscular e a prevalência de sarcopenia em pacientes com DRC.

2.2 Objetivos Específicos

1. Em pacientes com DRC nos estágios 3-5 (não dependentes de diálise), pretende-se:
 - Avaliar a massa muscular pela técnica de tomografia computadorizada na região da terceira vértebra lombar;
 - Identificar, dentre os métodos de avaliação da massa muscular aplicados na prática clínica, qual método apresenta maior concordância, sensibilidade, especificidade e acurácia, em comparação com a massa muscular avaliada pela tomografia computadorizada;
 - Avaliar a prevalência de sarcopenia pela técnica de tomografia computadorizada e pelos métodos substitutos de avaliação da massa muscular;
 - Identificar qual método substitutivo apresenta maior concordância com a técnica de tomografia computadorizada para o diagnóstico de sarcopenia.
2. Em idosos com DRC em hemodiálise, pretende-se:
 - Avaliar a associação entre a redução da massa muscular, da força muscular ou de ambas as condições (sarcopenia) com a piora do estado nutricional e condição clínica, redução da qualidade de vida, maior risco de hospitalização e mortalidade.

3 RESULTADOS

3.1 Artigo 1: Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods

Este trabalho procurou responder o primeiro objetivo específico da tese: identificar o método de avaliação da massa muscular com maior concordância, sensibilidade, especificidade e precisão com a TC em pacientes com DRC nos estádios 3-5 (não dependentes de diálise). Além disso, buscou-se avaliar a prevalência de sarcopenia e identificar dentre os métodos avaliados, o que apresenta maior concordância com a TC para o diagnóstico de sarcopenia.

O mesmo foi submetido ao *European Journal of Clinical Nutrition* (Fator de impacto 2,935) e se encontra em período de avaliação. A confirmação da submissão do trabalho encontra-se na sessão de Anexo (página 84).

Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods

Running title: Muscle mass assessment in chronic kidney disease

Juliana Giglio^a, Maria Ayako Kamimura^b, Nilian Carla Silva Souza^{a,c}, Andre Valente Bichels^b, Antonio Carlos Cordeiro^d, Nivaldo Pinho^c, Carla Maria Avesani^{a,e}

^a Nutrition Graduation Program in Food, Nutrition and Health, Nutrition Institute, Rio de Janeiro State University, Brazil

^b Nutrition Graduation Program, Federal University of São Paulo, Brazil

^c National Institute of Cancer, Brazil

^d Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Department of Hypertension and Nephrology, Brazil

^e Nutrition Institute, Rio de Janeiro State University, Brazil

Corresponding author:

Carla Maria Avesani E-mail: carla.avesani@gmail.com

R São Francisco Xavier, 524. Room 12019 D. Maracanã – 20550-900 Rio de Janeiro, RJ – Brazil

ABSTRACT

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) are subjected to muscle wasting. Therefore, it is important to investigate surrogate methods that enable the assessment of muscle mass loss in the clinical setting. **Objective:** To analyze the agreement between computed tomography (CT) and surrogate methods for the assessment of muscle mass in non-dialysis CKD patients. The prevalence of sarcopenia and the agreement between sarcopenia diagnosed by CT and the surrogate methods was also investigated. **Methods:** Cross-sectional study including 233 non-dialysis patients on CKD stages 3 to 5 (61 ± 11 years; 64% men; glomerular filtration rate $22 (14-33)$ mL/min/1.73 m²). The muscle mass was evaluated by CT and bioelectrical impedance, skinfold thicknesses, midarm muscle circumference (MAMC), the predictive equations of Janssen and Baumgartner and the physical examination of muscle atrophy from the subjective global assessment. Sarcopenia was diagnosed as low muscle mass and low muscle strength. **Results:** In males, the MAMC showed the best agreement with CT as indicated by the kappa test ($k=0.57$, $P<0.01$), sensitivity ($S=68\%$), specificity ($S=89\%$) and accuracy [area under the curve - $AUC=0.78$], followed by the Baumgartner equation [$kappa=0.46$, $P<0.01$; sensitivity= 60% ; specificity= 87% and $AUC=0.73$]. In female, the Baumgartner equation showed the best agreement with CT [$kappa=0.43$, $P<0.01$; sensitivity= 57% ; specificity= 86% and $AUC=0.71$]. The prevalence of sarcopenia varied from 3 to 7% and the best agreement with CT was obtained by the equations of Janssen, followed by Baumgartner. **Conclusions:** The MAMC and Baumgartner equation showed the best agreement with CT for the assessment of muscle mass in non-dialysis CKD patients.

Keywords: chronic kidney disease, muscle mass, computed tomography, sarcopenia.

INTRODUCTION

The skeletal muscle mass is a dynamic organ that provides a rich source of amino acids and carbon chains that can be mobilized during stress or chronic pathologic conditions, such as chronic kidney disease (CKD).¹ Muscle wasting is common and progressive in patients with CKD,^{2,3} due to an imbalance characterized by a low protein synthesis and increased protein degradation. The factors inherent to the disease that induce to protein catabolism include hormonal disturbances (such as insulin resistance, and reduced levels of

testosterone, insulin-like growth factor I and growth hormone), immunologic and myocellular changes, inflammatory status, metabolic acidosis, reduced protein intake, physical inactivity, myostatin expression and reduction in satellite cells function.⁴⁻⁶ The concern of developing muscle wasting lies on its association with the occurrence of frailty⁷ and functional disability,⁸ which, in turn, leads to worsening quality of life.⁹ Moreover, loss of muscle mass itself has been shown to increase mortality risk in CKD patients.¹⁰⁻¹³

For diagnostic purposes, skeletal muscle mass is the ideal compartment to target in the search for muscle abnormalities in CKD. However, in nondialyzed CKD patients, one should be aware for clinical signs of edema, as it might impair a proper assessment of muscle mass.¹⁴ Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and anthropometry have been often applied to evaluate muscle mass in CKD. An important limitation related these methods are that measurements are subjected to errors when hydration status is not constant. DXA, for instance, assumes a uniform hydration of 73% of the lean body mass¹⁵ and, fluctuations in the hydration status because of the illness such as CKD, results in over or underestimation of the lean body mass quantification.¹⁶ Similarly, the anthropometric measurements (midarm circumference, midarm muscle circumference, calf circumference and adductor pollicis muscle thickness), although validated for screening for low muscle mass, can show reduced accuracy when clinical edema is present, a condition that can occur in the stages 4 and 5 of CKD.¹⁴ Therefore, methods able to assess the skeletal muscle mass that does not suffer influence from the hydration status can offer better precision than the former ones.

The European Consensus Statement has identified the computed tomography (CT) as the gold standard method for the detection of muscle wasting in clinical trials, due to its high precision, accuracy and reliability.¹⁷ In addition, CT is not influenced by the hydration status, making this method of preference to be applied in patients with CKD.¹⁴ However, the radiation exposure and its high cost restrict the use of CT to the research setting. There are few studies applying CT for the assessment of skeletal muscle mass in dialyzed patients^{18,19} and none of them explored the use of this technique to validate surrogate methods for the assessment of muscle mass. Therefore, considering the importance of assessing muscle mass in CKD patients to screen for muscle wasting, we aimed to identify the surrogate method with higher agreement, sensitivity, specificity and accuracy as compared with CT in CKD patients on stages 3–5 (non-dialysis dependent). In addition, we also aimed to evaluate the prevalence of sarcopenia and the agreement between sarcopenia diagnosed by CT and the surrogate methods studied.

MATERIALS AND METHODS

Subjects and study design

This study is included in the project entitled Malnutrition, Inflammation and Vascular Calcification (MIVC) cohort.^{20,21} The MIVC included 300 nondialyzed patients on CKD stages 3–5 recruited at the outpatient clinic of the Hypertension and Nephrology Division at Dante Pazzanese Institute of Cardiology in Sao Paulo, Brazil. This project aimed to evaluate the association between traditional, novel and uremic risk factors with cardiovascular and general morbimortality.

The patients were recruited between March 2010 and March 2013. CKD was defined by glomerular filtration rate ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) based on 24h of urinary creatinine clearance. The exclusion criteria were age below 18 and above 80 years, clinical signs of acute infection during the month preceding the inclusion, active cancer or liver disease at the time of evaluation, previous diagnosis of immunological diseases and refusal to participate in the study. The patients were submitted to thoracoabdominal CT analysis without contrast for the evaluation of the coronary arteries calcium score and abdominal visceral fat. This procedure was designed to meet the objectives of the main study (MIVC cohort). For the present study, patients were included if measurements of CT from the thoracic and abdominal scan imaging were available. Out of 300 patients, 67 were excluded due to lack of CT scans or due to the CT scan without images from the third lumbar vertebra. Therefore, 233 patients were included as depicted in **Figure 1**. The excluded patients ($n=67$) were not different from the included sample, except for GFR [$18.0 (9.8; 27.6)$ vs $22.3 (13.8; 32.9)$ mL/min/1.73 m², $P < 0.01$, respectively]. The remaining characteristics such as age (59.5 ± 10.6 vs 60.5 ± 10.6 years, $P=0.52$, respectively), gender (male: 58.2% vs 63.9%, $P=0.39$, respectively), diabetes (46% vs 50.2%, $P=0.57$, respectively) were similar between excluded and included patients. The local Research Ethical Committee from Dante Pazzanese Institute of Cardiology approved the study and informed consent was obtained from each subject before inclusion in the study.

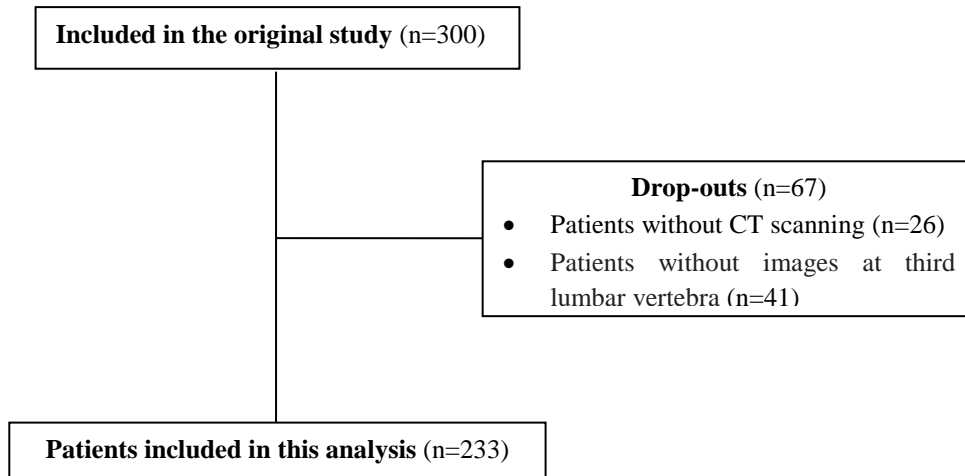


Figure 1. Flow chart of study inclusion and exclusion.

CT: Computed tomography.

Handgrip strength

Handgrip strength (HGS) was measured in the dominant hand using a dynamometer (Baseline®, NexGen Ergonomics, Inc., Quebec, Canada). A pretest was done allowing the participant to become familiar with the instrument and procedure. Patients were positioned with both arms extended sideways from the body with the dynamometer facing away from the body. In response to a voice command, the patients were instructed to grip the dynamometer with the maximum strength and the best of three measurements was selected.

Subjective global assessment (SGA)

The 7-point subjective global assessment (SGA) is a frequent tool employed to evaluate the nutritional status and includes several components: history of weight loss over the previous six months, dietary intake and gastro-intestinal symptoms (appetite, vomiting, nausea and diarrhea) and a physical examination of muscle wasting and loss of subcutaneous fat mass, presence of edema and ascites (both related to nutritional condition). Each of these components is scored from 1 to 7 with the highest value meaning adequate nutritional status. A score of 1–2 indicates severe malnutrition, 3–5 moderate malnutrition and 6–7 adequate nutritional status.²² Muscle mass reduction was considered when alterations in the physical examination in any of the following sites temples, clavicle, shoulders, spine, pollicis interosseous muscle, knee or quadriceps were observed.

Anthropometry

Body mass index (BMI) was calculated as body weight in kilograms divided by squared height in meters. Midarm muscle circumference (MAMC) was calculated according to the equation $MAMC (cm) = \text{midarm circumference (cm)} \times \pi \times [\text{triceps skinfold (mm)}/10]$.²³ The triceps skinfold thickness was measured using caliper Lange® (Cambridge Scientific Industries, Inc.) in the non-dominant arm or contrary to the arteriovenous fistula.

Muscle Mass

Muscle mass was assessed by methods highly applied in the clinical setting and by two prediction equations of skeletal muscle mass. The methods applied were anthropometry (MAMC and fat free mass), bioelectric impedance analysis (BIA) (fat free mass) and the physical exam of muscle mass by the SGA.²² The prediction equations were Baumgartner²⁴ and Janssen's²⁵ were also studied. The CT image at the third lumbar vertebra was used as the reference method for the assessment of skeletal muscle mass.

As there are no predefined cutoff points to define low muscle mass in CKD patients, the values below the 25th percentile of the sample were adopted according to gender for each method and equation studied, except for the SGA, in which alteration in the physical examination in any of the sites assessed (temples, clavicle, shoulders, spike, pollicis interosseous muscle, knee or quadriceps) was considered as low muscle mass.

Fat-free mass by anthropometry

The sum of skinfold thicknesses of triceps, biceps, subscapular and suprailiac were used in the Durnin and Womersley equation²⁶ to calculate body density. Body density was then used in the Siri's equation²⁷ to calculate body fat percentage, which was transformed in body fat in kilogram. By subtracting it from total body weight (kg), the FFM (kg) was obtained.

Fat-free mass by bioelectrical impedance analysis (BIA)

FFM by BIA was assessed by a tetrapolar device (Biodynamics® BIA 450 Bioimpedance Analyzer, Seattle, WA, USA) with one electrical current of 800 A at 50 kHz. The resistance and reactance were obtained from the device and the FFM from software Fluid & Nutrition®, version 3.0.

Skeletal muscle mass (SMM)

The SMM was obtained through the predictive equations proposed by Baumgartner *et al.*²⁴ and Janssen *et al.*²⁵ The later is recommended by the EWGSOP¹⁷ for SMM assessment.

Baumgartner equation:²⁴

- $SMM \text{ (kg)} = 0.2487 \text{ (BW)} + 0.0483 \text{ (H)} - 0.1584 \text{ (HC)} + 0.0732 \text{ (HGS)} + 2.5843 \text{ (gender)} + 5.8828$

Where,

SMM: skeletal muscle mass; BW: body weight in kilograms; H: height in centimeters; HC: hip circumference in centimeters; HGS: handgrip strength in kilograms; Gender: women = 0, men = 1

Janssen equation:²⁵

- $SMM \text{ (kg)} = [((H)^2 / R \times 0.401) + (\text{gender} \times 3.825) + (\text{age} \times (-0.071))] + 5.102$

Where,

SMM: skeletal muscle mass; H: height in centimeters; R: resistance in ohms; Gender: women = 0, men = 1; Age in years.

SMM by computed tomography (CT)

The CT from the thoracic and abdominal scan imaging was assessed by a 64-slice CT scanner (Toshiba CT scanner Aquillion 64, Toshiba Medical Systems, Japan) at the recruitment period. Assessments were performed with the participants in the supine position with both arms stretched above the head. The CT data was transferred to a remote workstation (Vitrea 2, version 4.0.0.0, Vital Images, Plymouth, Minnesota) for post-processing and subsequent evaluation. The muscle mass (psoas, transversus abdominus, rectus abdominus, external and internal obliques, erector spinae and quadratus lumborum) (**Figure 2**) were evaluated through the images located at the level of the third lumbar vertebra. The Slice-O-Matic software version 5.0 (Tomovision, Montreal, Canada) was used to calculate the corresponding muscle areas according to the attenuation values from -29 to +150 Hounsfield unit.²⁸ The same trained researcher read all the CT images.

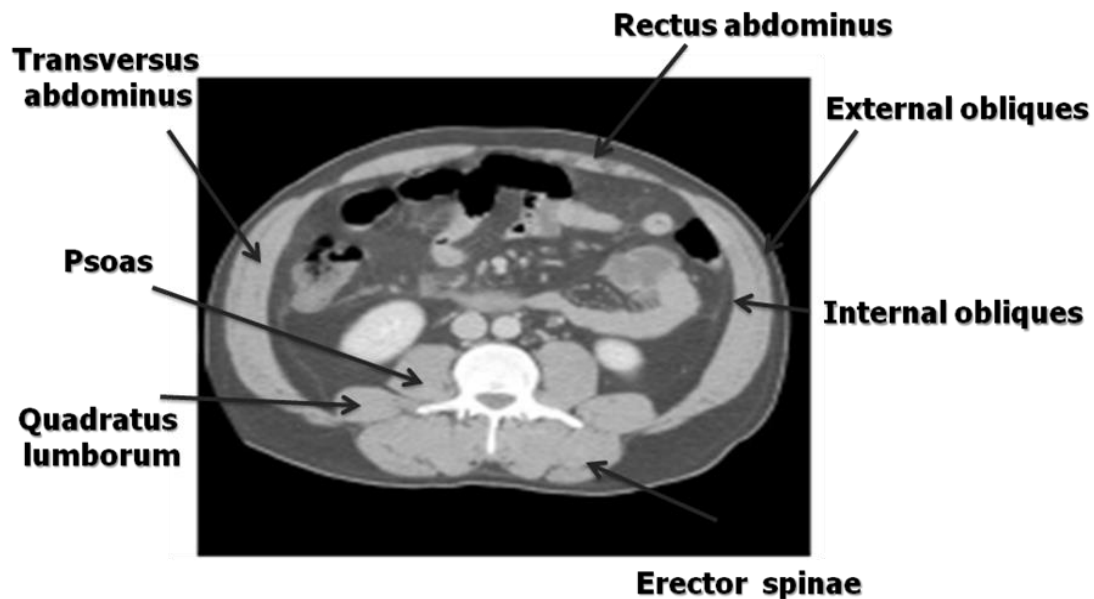


Figure 2. Description of cross-section evaluation of the muscles located at the third lumbar vertebra by computed tomography.

Sarcopenia diagnosis

Sarcopenia was defined as the concomitant occurrence of low muscle mass and low muscle strength, as proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People.¹⁷ Cutoffs of low muscle mass were defined as values below the 25th percentile of the sample according to gender for each method. Low muscle strength was defined as HGS <30 kg for men and <20 kg for women, as proposed previously.¹⁷

Laboratorial parameters

Blood samples were taken after an overnight fast. Plasma and serum were stored at -70°C , if not immediately analyzed. Serum dosages of urea (kinetic method), creatinine (colorimetric method - Jaffe) and albumin (green bromocresol) were evaluated, in addition to the creatinine in the 24 hours urine sample (colorimetric method - Jaffe). The laboratorial analysis was performed at the Dante Pazzanese Institute of Cardiology laboratory.

Statistical analyses

Continuous variables will be presented as mean \pm SD or median and interquartile range, depending on its normality distribution (assessed by Kolmogorov-Smirnov test).

Categorical variables will be shown as the absolute value and its correspondent percentage. The univariate association between muscle mass evaluated by the CT and the surrogate methods will be assessed by Pearson or Spearman test, depending on the variable distribution. The agreement between CT and the surrogate methods for the assessment of low muscle mass and sarcopenia will be evaluated by kappa test. The kappa value of agreement can be interpreted as follows: 0.20 poor, 0.21 to 0.60 moderate, 0.61 to 0.80 good and 0.81 to 1.00 very good.²⁹ The sensitivity and specificity of the surrogate methods were assessed through a cross-reference table and the area under the curve (AUC) by the receiver operator curve (ROC) analysis, using CT as the reference method. Diagnostic accuracy was deemed excellent for AUC values in the range of 0.90–1.00, good or discrete for 0.80–0.70; poor for 0.60–0.70, and absent for values between 0.50 and 0.60.³⁰ Statistical significance was defined as P values below 0.05. The statistical package for the social sciences (SPSS) version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analyses.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the sample are described in **Table 1**. As can be seen, the majority of the participants was male and had a mean age around the sixth decade of life. Regarding the nutritional status, the mean BMI was indicative of overweight (according to World Health Organization definition),³¹ the majority of the patients had a SGA score indicative of adequate nutritional status and serum albumin was within the limits of the appropriate value according to the recommendations of the *International Society in Renal Nutrition and Metabolism* (> 3.8 g/dL).³² Moreover, majority of the patients were on CKD stages 4 and 5.

Table 1. Main demographic and clinical characteristics of non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5 under conservative treatment (n=233)

Variables	All patients (n=233)
Gender (male) (n;%)	149 (63.9)
Age (years)	60.5 ±10.6
BMI (kg/m ²)	29.2 ±5.5

SGA (n;%)	
6,7 (well nourished)	176 (75.5)
3,4,5 (moderately to mildly malnourished)	55 (23.6)
1,2 (severely malnourished)	2 (0.9)
Albumin (g/dL)	3.9 (3.6; 4.2)*
Creatinine (mg/dL)	3.0 (2.3; 4.3)*
GFR (mL/min)	22.3 (13.8; 32.9)*
CKD stages	
3a	20 (8.6)
3b	53 (22.7)
4	89 (38.2)
5	71 (30.5)
Urea (mg/dL)	100.0 (77.0; 128.5)*
Diabetes mellitus (n;%)	117 (50.2)
Hypertension (n;%)	227 (97.4)

Data are expressed as means \pm SD except for those with * which are expressed as median and interquartile range;

SD: standard deviation; BMI: body mass index; SGA: subjective global assessment; GFR: glomerular filtration rate; CKD: chronic kidney disease.

The agreement between CT and the surrogate methods for the assessment of low muscle mass (applying the cutoffs described in **Table 2**) is shown in **Table 3**. As can be seen, in males, except for FFM-BIA, the kappa coefficients were indicative of moderate agreement and the specificity (true negative values) was higher than the sensitivity (true positive values). In addition, the AUC was indicative of a good accuracy, except for FFM-BIA and MM-SGA. In female, a moderate kappa agreement was observed for SMM-Baumgartner, SMM-Jansen and MAMC. The specificity, similar to that observed in male, was higher than the sensitivity and the AUC indicated a good accuracy for SMM-Baumgartner. Among the methods tested, the MAMC and the Baumgartner predictive equation were the methods with higher agreement and accuracy in males and females, respectively, when compared with CT. A significant and positive association between the CT and the surrogate methods were observed for all methods in both genders, except for FFM-BIA. Regarding low muscle strength, evaluated by handgrip dynamometer, we observed a prevalence of 11.4% in male and 9.5% in female.

The **Figure 3** illustrates the prevalence of sarcopenia (defined as low muscle mass and low muscle strength), which varied from 3 to 7% depending on the method applied to assess low muscle mass. The agreement for the diagnosis of sarcopenia, considering TC as the reference method, was $r=0.59$ ($P<0.01$) for FFM-ANT, $r=0.18$ ($P<0.01$) for FFM-BIA, $r=0.67$ ($P<0.01$) for SMM-Baumgartner, $r=0.67$ ($P<0.01$) for SMM-Janssen, $r=0.82$ ($P<0.01$) for MAMC and $r=0.59$ ($P<0.01$) for MM-SGA.

Table 2. Cutoffs to define low muscle mass (25th percentile) according to gender of non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5 (n = 233).

	Men (n=149)	Women (n=84)
SMM-CT (cm ²)	139.1	97.5
FFM-ANT (kg)	52.4	39.1
FFM-BIA (kg)	71.4	61.2
SMM-Baumgartner (kg)	21.4	14.8
SMM-Janssen (kg)	29.3	18.2
MAMC (cm)	24.4	22.9

SMM: skeletal muscle mass; CT: computed tomography; FFM: fat-free mass; ANT: anthropometry; BIA: bioelectrical impedance analysis; MAMC: midarm muscle circumference.

Table 3. Agreement and univariate association between muscle mass evaluated by computed tomography and methods applied in clinical practice in non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5, according to gender (n = 233).

	Kappa test (r;p)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	Univariate association (r;p)
Male (n=149)					
CT vs FFM-ANT	0.50 (<0.01)	62.2	87.4	0.75 (0.65; 0.85)	0.57 (<0.01)*
CT vs FFM-BIA	-0.17 (0.04)	11.4	71.1	0.42 (0.32; 0.52)	-0.31 (<0.01)*
CT vs SMM-Baumgartner	0.46 (<0.01)	59.5	86.6	0.73 (0.63; 0.83)	0.55 (<0.01)*
CT vs SMM-Janssen	0.41 (<0.01)	57.1	85.1	0.70 (0.60; 0.81)	0.51 (<0.01)**
CT vs MAMC	0.57 (<0.01)	67.6	89.3	0.78 (0.69; 0.88)	0.62 (<0.01)*
CT vs MM-SGA	0.32 (<0.01)	40.5	88.4	0.64 (0.53; 0.76)	---
Female (n=84)					
CT vs FFM-ANT	0.11 (0.309)	33.3	77.8	0.56 (0.41; 0.70)	0.52 (<0.01)*
CT vs FFM-BIA	-0.65 (0.55)	20.0	73.4	0.47 (0.32; 0.61)	-0.29 (0.01)*
CT vs SMM-Baumgartner	0.43 (<0.01)	57.1	85.7	0.71 (0.58; 0.85)	0.58 (<0.01)*
CT vs SMM-Janssen	0.39 (<0.01)	55.0	84.4	0.69 (0.55; 0.83)	0.62 (<0.01)**
CT vs MAMC	0.24 (0.03)	42.9	81.0	0.62 (0.47; 0.77)	0.50 (<0.01)*
CT vs MM-SGA	- 0.12 (0.25)	9.5	79.4	0.44 (0.34; 0.58)	---

* Pearson correlation test; **Spearman correlation test

orrelation test; **Spearman correlation test; AUC: area under the curve; CI: confidence interval; CT: computed tomography; FFM: fat-free mass; ANT: anthropometry; BIA: bioelectrical impedance analysis; SMM: skeletal muscle mass; MAMC: midarm muscle circumference; MM: muscle mass; SGA: subject global assessment

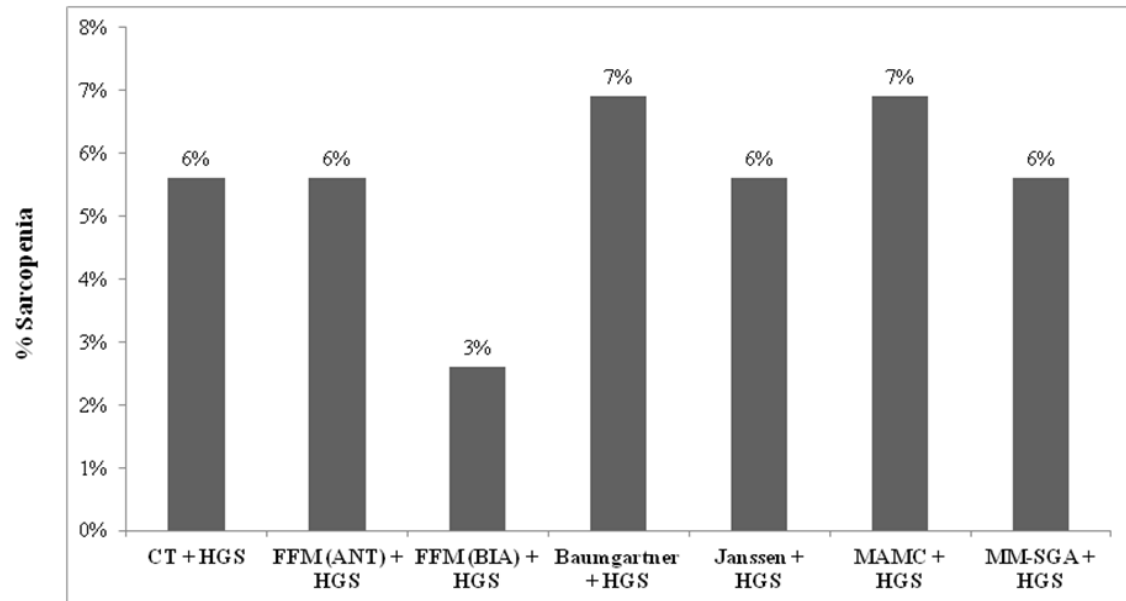


Figure 3. Proportion of patients with sarcopenia defined by different methods in non-dialyzed patients on CKD stages 3 to 5.

CT: computed tomography; HGS: handgrip strength; FFM: fat-free mass; ANT: anthropometry; BIA: bioelectrical impedance analysis; MAMC: midarm muscle circumference; MM: muscle mass; SGA: subject global assessment.

DISCUSSION

This study aimed to evaluate the agreement between CT and surrogate methods highly applied in the clinical setting for the assessment of muscle mass. Moreover, we also assessed the prevalence of sarcopenia, defined as low muscle mass and low muscle strength, by using CT and the surrogate methods studied. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating muscle mass by CT at the third lumbar vertebra in CKD patients before renal replacement therapy.

The use of CT image analysis is considered a gold-standard imaging method at the tissue-organ level for the assessment of body composition, especially muscle mass, since it gathers characteristics such as high accuracy, precision and reliability.^{33,34} In addition, the site located at the third lumbar vertebra has been the landmark of interest for the study of muscle mass using CT scans in the general population³⁵ and in illness, like cancer and liver cirrhoses.^{28,36,37} However, the high cost and possible limited access to the equipment, the requirement of appropriate software to analyze body composition and trained personnel with knowledge on anatomy, restrict the use of CT to research purposes,^{33,34} which emphasize the importance of testing surrogate methods in relation to CT. Moreover, the exposition to radiation dose generated by CT limits its use in repeated measurements solely for the purpose

of conducting body composition research.^{33,34,38} Regardless of these limitations, CT images can be used opportunistically when they are obtained as part of the medical diagnosis and have been digitally stored in the patient's medical record, as the case of the current study. By using the medical records with CT images available, we were able to analyze muscle mass with no harm for the patient and show that the MAMC and the Baumgartner predictive equation were the methods with higher agreement and accuracy in males and females, respectively, when compared with CT. In addition, both methods had good sensitivity and specificity to detect low muscle mass, a characteristic of high importance when testing diagnostic methods.

Our results toward the good agreement of MAMC in males is encouraging since it is a traditional marker of muscle mass in the clinical setting and is one of the methods proposed by the *International Society in Renal Nutrition and Metabolism* to screen for muscle wasting.³² Supporting this statement, studies that investigated the use of the MAMC found a good correlation with gold standard methods, such as DXA and CT.^{37,39} In a previous study in hemodialysis patients, which examined the correlations of several anthropometric and biochemical measurements with the lean body mass assessed by DXA, it was shown that MAMC was strongly associated with the reference method ($r=0.72$, $P<0.001$).³⁹ In addition, MAMC has been pointed as a predictor of mortality in incident dialysis patients.¹³ In another study including adults patients with liver cirrhosis, Giusto *et al* reported that the MAMC showed good agreement with muscle mass assessed by CT at the third lumbar vertebra in males ($r=0.48$; $P<0.001$), but not in females ($r=0.18$; $P=0.435$).³⁷ The finding of a more reliable result of MAMC in male than in females observed in our study and by Giusto *et al*³⁷ can be explained by the fact that loss of muscle mass is not uniform in the body and can affect distinct sites according to gender. For example, the proportion of the upper limbs muscles is usually higher in males than in females,⁴⁰ which can lead to distinct muscle loss depending on the gender.

For females, on the other hand, among the methods tested, the Baumgartner equation showed the highest agreement, accuracy, sensitivity and specificity to detect low muscle mass. Of note, a good performance was also observed in males, making this equation, an option for the assessment of muscle mass in both genders. The Baumgartner equation was developed in a study aiming to estimate the prevalence of sarcopenia in elderly participants of *The New Mexico Elder Health Survey* by using a random subsample of participants, which was then extended to the total sample.²⁴ This predictive equation, which uses easy-to-measure variables (weight, height, hip circumference and grip strength) was validated against DXA for

the assessment of appendicular skeletal muscle mass.²⁴ Up to now, to the best of our knowledge, there are no studies in CKD patients applying this predictive equation. Some studies, in non-CKD individuals, applied the Baumgartner equation to assess the appendicular skeletal muscle mass and found that low muscle mass was associated with mobility and basic activities of daily living.^{41,42} These findings show that this equation was able to predict clinical morbidity due to low muscle mass.

The BIA, mainly the bioimpedance spectroscopy (BIS), has been cited as a method of option for the assessment of muscle mass in dialyzed patients, due to its good agreement with gold standard methods.^{43,44} However, in the current study, by applying a tetrapolar single frequency device, a poor agreement and low sensitivity and accuracy was found with CT in both genders. Since 30.5% of our sample was comprised by individuals on CKD stage 5, we hypothesize that fluid retention, an often abnormality present in these patients, might have compromised the performance of BIA, since this method is highly dependent on the hydration status.⁴⁵

In addition, we expanded our analyses by assessing the prevalence of sarcopenia diagnosed by low muscle mass and low muscle strength, as suggested by the specific consensus.¹⁷ The clinical consequences of sarcopenia in elderly, as well as in CKD patients include more falls, worse quality of life and higher mortality rates,^{46,47} which emphasizes the importance of including the screening of sarcopenia in the clinical practice aiming early intervention. For that, it is important to establish methods with high clinical applicability. In the current study, we found a prevalence of sarcopenia varying from 3 to 7%, being the lowest prevalence that assessed by BIA+HGS and the higher prevalence by that assessed by MAMC+HGS and Baumgartner+HGS. The methods with higher agreement with CT+HGS were MAMC+HGS, followed by Baumgartner+HGS and Janssen+HGS. This finding is not in agreement with a previous study from our group encompassing elderly on hemodialysis, which reported that BIA+HGS and anthropometry+HGS showed the best agreement with the reference method, in this case, DXA.⁴⁸ The lack of similarity between both studies is likely to be explained by the fact that the current study was comprised nondialyzed patients and the former one by hemodialysis recipients.⁴⁸ The reference method and cutoffs applied to define low muscle mass and low muscle strength might be the potential reasons for the differences.

The limitations and strengths from the current investigation should be discussed. As a limitation, we applied the cutoff point below the 25th percentile for gender, in each method, to define low muscle mass. This threshold was arbitrary, since there is no established value for the diagnosis of low muscle mass in nondialyzed CKD and dialyzed patients. It would be

desirable to apply a cutoff able to predict a worse clinical outcome, such as low quality of life and/or higher hospitalization rate and mortality. In addition, there was a lower proportion of females and of patients in CKD stage 3a (GFR between 45 to 59 ml/min/1.73 m²), which might limit the representativeness of the studied sample. The strengths worth highlighting include the use of CT as the reference method, which is a well known for its high precision, accuracy and reliability.^{33,34} Also, the fact that the same observer read all the images from CT minimizes errors coming from inter-observer readings. Lastly, the surrogates tested had high clinical applicability, characterized by low cost and portable equipments requiring minimum training, which allows an affordable assessment of muscle mass.

In conclusion, in both genders, the Baumgartner equation showed to be a good surrogate method to assess the muscle mass in CKD patients under conservative treatment. The MAMC showed higher agreement and accuracy in males, but not in females. The prevalence of sarcopenia varied according to the method applied to define low muscle mass. Finally, clinicians should be aware of the lack of threshold values for muscle depletion, which consist a limitation of the use of CT scan in the evaluation of muscle mass. Future efforts should focus on the identification of normal threshold values to provide a better evaluation of low muscle mass in CKD patients under conservative treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

This manuscript was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo [FAPESP] (Process number: 2010/16593-2), and Adib Jatene's Foundation.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Price SR, Gooch JL, Donaldson SK, Roberts-Wilson TK. Muscle atrophy in chronic kidney disease results from abnormalities in insulin signaling. *J Ren Nutr* 2010; **20**(5 Suppl):S24-8.
2. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**(4):1128S-32S.

3. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, *et al.* Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; **53**(3):773-82.
4. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**(7):1070-7.
5. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, *et al.* Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013; **23**(2):77-90.
6. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; **10**(9):504-16.
7. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, Kaysen GA, Kornak J, Grimes B, *et al.* Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: a US Renal Data System special study. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**(2):381-9.
8. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003; **63**(1):291-7.
9. Alston H, Burns A, Davenport A. Loss of Appendicular muscle mass in haemodialysis patients is associated with increased self-reported depression, anxiety and lower general health scores. *Nephrology (Carlton)*. 2017.
10. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, *et al.* Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; **77**(7):624-9.
11. Wang J, Streja E, Rhee CM, Soohoo M, Feng M, Brunelli SM, *et al.* Lean Body Mass and Survival in Hemodialysis Patients and the Roles of Race and Ethnicity. *J Ren Nutr* 2016; **26**(1):26-37.
12. Wilson FP, Xie D, Anderson AH, Leonard MB, Reese PP, Delafontaine P, *et al.* Urinary creatinine excretion, bioelectrical impedance analysis, and clinical outcomes in patients with CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**(12):2095-103.
13. Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani ME, Manfredi SR, Avesani CM, *et al.* Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; **16**(1):27-35.

14. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; **90**(1):53-66.
15. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr* 1993; **58**(5):589-91.
16. Abrahamsen B, Hansen TB, Høgsberg IM, Pedersen FB, Beck-Nielsen H. Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements, and anthropometry. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**(1):80-6.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**(4):412-23.
18. Fukasawa H, Kaneko M, Niwa H, Matsuyama T, Yasuda H, Kumagai H, *et al.* Lower thigh muscle mass is associated with all-cause and cardiovascular mortality in elderly hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr* 2016.
19. Ohkawa S, Odamaki M, Yoneyama T, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Standardized thigh muscle area measured by computed axial tomography as an alternate muscle mass index for nutritional assessment of hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**(2):485-90.
20. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, Amparo FC, Tito-Paladino-Filho A, Perini M, *et al.* Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28** Suppl 4:iv152-9.
21. Cordeiro AC, Moraes AA, Cerutti V, França F, Quiroga B, Amodeo C, *et al.* Clinical determinants and prognostic significance of the electrocardiographic strain pattern in chronic kidney disease patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; **8**(5):312-20.
22. Steiber A, Leon JB, Secker D, McCarthy M, McCann L, Serra M, *et al.* Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr* 2007; **17**(5):336-42.
23. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**(11):2540-5.
24. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**(8):755-63.
25. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2000; **89**(2):465-71.

26. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; **32**(1):77-97.
27. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition.* 1993; **9**(5):480-91; discussion , 92.
28. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; **33**(5):997-1006.
29. Fleiss J. *The design and analysis of clinical experiments.* New York, USA, 1986, pp 1-33.
30. Frank E, Harrell Jr. *Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic regression and survival analysis.* Springer: New York, USA, 2001. .
31. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; **854**:1-452.
32. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; **73**(4):391-8.
33. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997; **17**:527-58.
34. Ross R, Janssen I. Computed tomography and magnetic resonance imaging. In: Heymsfield SB, Lohman T, Wang Z, Going S, eds. *Human Body Composition.* 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005: 89-108.
35. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, *et al.* Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985)* 2004; **97**(6):2333-8.
36. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; **9**(7):629-35.
37. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, *et al.* Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; **27**(3):328-34.

38. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; **38**(8):940-53.
39. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, *et al.* Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; **5**(12):2258-68.
40. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol (1985)* 2000; **89**(1):81-8.
41. Velázquez Alva MeC, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velázquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp* 2013; **28**(2):514-21.
42. Chávez-Moreno DV, Infante-Sierra H, Serralde-Zúñiga AE. [Sarcopenia and functionality in elderly inpatient]. *Nutr Hosp* 2015; **31**(4):1660-6.
43. Fürstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**(1):123-9.
44. Fürstenberg A, Davenport A. Assessment of body composition in peritoneal dialysis patients using bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Nephrol* 2011; **33**(2):150-6.
45. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; **65**(6):2435-40.
46. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017.
47. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, Cederholm T, Hemsworth J, Hill TR, *et al.* Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr* 2017; **36**(1):267-74.
48. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging* 2014; **18**(7):710-7.

3.2 Artigo 2: Association of sarcopenia with nutritional parameters, clinical condition, quality of life, hospitalization and mortality in elderly on hemodialysis patients: a longitudinal multicenter study

Este trabalho procurou responder o segundo objetivo específico da tese: avaliar a associação entre a redução da massa muscular, da força muscular ou de ambas as condições (sarcopenia) com a piora do estado nutricional e condição clínica, redução da qualidade de vida, maior risco de hospitalização e mortalidade em idosos com DRC em hemodiálise.

O mesmo foi submetido ao *Journal of Renal Nutrition* (Fator de impacto 2,318) e se encontra em período de avaliação. A confirmação da submissão do trabalho encontra-se na sessão de Anexo (página 94).

Association of sarcopenia with nutritional parameters, clinical condition, quality of life, hospitalization and mortality in elderly on hemodialysis patients: a longitudinal multicenter study

Juliana Giglio^a

Maria Ayako Kamimura^b

Fernando Lamarca^a

Juliana Rodrigues,^a

Fernanda Santin^a

Carla Maria Avesani^a

^a Nutrition Institute, Rio de Janeiro State University, Brazil

^b Nutrition Graduation Program and Nephrology Division, Federal University of São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Carla Maria Avesani

R São Francisco Xavier, 524. Room 12019 D. Maracanã – 20550-900

Rio de Janeiro, RJ – Brazil

E-mail: carla.avesani@gmail.com

Word counts for the abstract: 250

Word counts for body of the manuscript: 4055

Short title: Sarcopenia in elderly on hemodialysis

ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess whether diminished muscle mass, diminished muscle strength or both conditions (sarcopenia) are associated with worse nutritional and clinical status, poorer quality of life (QoL), and hard outcomes in elderly on maintenance hemodialysis (MHD). **Design and Subjects:** This is a multicenter observational and longitudinal study that included 170 patients on MHD (age 70 ± 7 years, 65% male) from six dialysis centers. **Main outcome measure:** Sarcopenia (low muscle mass by appendicular skeletal muscle mass and low muscle strength by handgrip strength) was defined by the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Clinical and nutritional status (laboratory, anthropometry, dual-energy X-ray absorptiometry, 7-point subjective global assessment), and QoL (Kidney Disease Quality of Life) were evaluated at baseline. Hospitalization and mortality were recorded during 36 months. **Results:** Reduced muscle mass was observed in 64% of the patients, reduced muscle strength in 52%, and sarcopenia in 37%. The group with sarcopenia was older, had higher proportion of men, and showed worse clinical and nutritional conditions when compared to patients without sarcopenia. While reduced muscle mass was strongly associated with poorer nutritional status, low muscle strength was associated with worse QoL domains. In the multivariate Cox analyses adjusted by age, gender, dialysis vintage and diabetes mellitus; low muscle strength alone and sarcopenia were associated with higher hospitalization and sarcopenia was a predictor of mortality. **Conclusion:** In conclusion, in this sample comprised by elderly on hemodialysis, sarcopenia was associated with worse nutritional and clinical conditions and was a predictor of hospitalization and mortality.

Key words: Sarcopenia, Hemodialysis, Elderly, Muscle strength, Muscle mass

INTRODUCTION

The prevalence of elderly patients on dialysis has been rapidly increasing in the last decades.¹ However, studies addressing the impact of this ageing phenomenon on the clinical condition, nutritional status and quality of life (QoL) of end-stage renal disease (ESRD) patients are lacking. The changes related to body composition that occurs in elderly individuals is of particular interest. It is well known that human ageing is characterized by a progressive decline in skeletal muscle mass, mainly after the age of 45.² The ageing related changes on skeletal muscle mass may be worsened when a catabolic condition is superimposed, such as occurs in chronic kidney disease (CKD) patients under dialysis.³⁻⁵ Therefore, one can expect that elderly patients on maintenance hemodialysis (MHD) are subjected to loss of muscle mass. Corroborating this hypothesis, previous studies have shown that markers of muscle mass were lower in elderly MHD patients (>65 years) than in adult MHD patients (< 65 years).^{6,7} Altogether, these findings suggest that elderly patients on MHD are prone to the development of sarcopenia.

Sarcopenia is recognized as a geriatric syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength.^{8,9} This condition represents an impaired state of health with mobility disorders, increased risk of falls and fractures, impaired ability to perform activities of daily living, disabilities, loss of independence and increased risk of death.⁸ Thus, sarcopenia may impose a worse health condition and QoL in MHD patients and predict poor outcomes including hospitalization and mortality.¹⁰

Studies investigating the prevalence of sarcopenia in CKD patients are scarce. In non-dialyzed CKD patients the prevalence of sarcopenia, defined as low muscle mass and strength, varied from 5.9% to 9.8% depending on the method applied to assess low muscle mass.¹¹ In dialyzed elderly patients the prevalence of sarcopenia is reported to be higher and varies from 20% to 42.2%.¹²⁻¹⁴ In a previous investigation, Isoyama et al. demonstrated that loss of muscle strength was more strongly associated with aging, protein energy wasting (PEW), physical inactivity, inflammation and mortality than low muscle mass, inferring that diminished strength can exert a higher impact on clinical condition than lower muscle mass.¹³ Bearing that in mind, we aimed to assess whether the sarcopenia components - diminished muscle mass, diminished muscle strength or both conditions combined (true sarcopenia) - are associated with worse nutritional and clinical status, poorer QoL, as well as with hospitalization and mortality in elderly patients on MHD.

METHODS

Patients

From March 2010 until January 2014, a total of 170 elderly patients on MHD treated in six dialysis facilities in Brazil (5 at Rio de Janeiro (n=135) and one São Paulo (n=35)) were enrolled in the study. Patients were included according to the following eligible criteria: age > 60 years, not being institutionalized, on MHD for at least 3 months and dialyzing 3.5 to 4 hours three times per week. Patients on wheelchair, with amputated limbs, acute infection, cancer, acquired immunodeficiency syndrome, liver diseases and with Alzheimer's and Parkinson disease were not included. Patients were followed for 36 months (17.5 (12; 31) months; median and interquartile ranges, respectively). During this period, 48 (28.2%) patients died [the main causes of death were sepsis (n=10), cardiovascular (n=8) and lung diseases (n=5)], 28 patients were censored [transfer to other dialysis facility (n=19), change of dialysis modality (n=3) or kidney transplant (n=6)]. In addition, 78 patients (45.9%) had at least one hospitalization event during the follow up period.

The local Research Ethical Committee from Rio de Janeiro State University approved the study and informed consent was obtained from each subject before inclusion in the study.

Study design and protocol

This is a multicenter observational and longitudinal study. All subjects had the anthropometric measurements, handgrip strength (HGS) and 7-point subjective global assessment (7p-SGA) assessed at the dialysis unit 30 to 60 minutes after the dialysis session. A prediction equation was used for the estimation of appendicular skeletal muscle mass, as validated in a subsample of 47 subjects who underwent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in a midweek intradialytic day of the same week. Additionally, all patients had blood sample drawn before the dialysis session. The Kidney Disease Quality of Life – Short Form 1.3 (KDQoL-SF) questionnaire was applied during the dialysis session.¹⁵ Hospitalization and mortality were recorded during 36 months.

Nutritional status

Anthropometry

Dry body weight (kg) and height (m) were assessed by an electronic scale with a vertical stadiometer (Filizola, São Paulo, SP, Brazil) with the patients wearing light clothes and without shoes. The skinfold thicknesses of triceps, biceps, subscapular and suprailiac

were assessed as previously described¹⁶ by skinfold caliper (Lange, Cambridge Scientific Industries, Cambridge, MD, USA). We also assessed midarm, hip and calf circumferences with a flexible plastic and non-stretchable tape. The calf circumference index was calculated (calf circumference (cm) divided by square height (cm/m²)). The arm circumference and skinfold thickness of triceps and biceps were performed in the opposite side of the arm with the arteriovenous fistula. Body mass index (BMI) was calculated as dry body weight divided by squared height (kg/m²).¹⁷ Midarm muscle circumference was calculated using the formula: arm circumference – 0.314 x triceps skinfold thickness.¹⁸ Standard percentages of midarm muscle circumference and triceps skinfold thickness was obtained using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) percentile distribution tables adapted by Frisancho,¹⁸ as recommended by the National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative nutrition guidelines.¹⁹ Body fat was assessed by the sum of skinfold thicknesses of triceps, biceps, subscapular and suprailiac. Body density was calculated according to the formula of Durnin and Womersley²⁰ and body fat percentage then derived using Siri's equation.²¹ The body fat index (BFI) was calculated (body fat (kg) divided by square height (kg/m²)).

7 point Subjective Global Assessment (7p-SGA)

The 7p-SGA was performed in all patients. A rating of 7 to 6 indicated no nutritional loss or at very mild risk for PEW, 5 to 3 mild to moderate PEW and 2 to 1 severe PEW. The translated and validated version to the Brazilian Portuguese was applied.²²

Muscle mass

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

Forty-seven patients out of 170 had body composition assessed by DXA (DXA scanner - GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA) at the Nutrition Institute – Rio de Janeiro State University. Each patient underwent standard soft-tissue examination including whole-body and regional measurements of trunk, arms and legs according to a 3-compartment model that included fat mass, lean tissue and bone mineral content. Appendicular skeletal muscle mass (ASM) was obtained as the sum of the lean soft-tissue from the arms and legs as described by Heymsfield.²³ The ASM (kg)/ height² (m²) was calculated as an index of relative appendicular skeletal muscle mass (ASMI).

Predictive equation

Because direct estimates of muscle mass by DXA was not obtained from all participants, the prediction equation for the assessment of ASM described by Baumgartner, which uses body weight, height, hip circumference and HGS, was applied in all patients.²⁴ The equation follows:

$$\text{ASM (kg)} = 0.2487 (\text{weight, kg}) + 0.0483 (\text{height, cm}) - 0.1584 (\text{hip circumference, cm}) + 0.0732 (\text{HGS, kg}) + 2.5843 (\text{male}) + 5.8828 [R^2 = 0.91, \text{standard error of estimation (SEE)} = 1.58 \text{ kg}]^{24}$$

Agreement between DXA and predictive equations

The degree of agreement between the ASM assessed by DXA and the prediction equation was assessed by the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman analysis. ASM estimation by the prediction equation was found to be in good agreement with DXA measurements as shown by an ICC of 0.92 (95% CI 0.86; 0.95). The Bland and Altman analysis showed that the mean difference between DXA-derived and equation-derived ASM was -0.7 kg, while the 95% limits of agreements were -3.8 ; and $+2.4$ kg. No systematic error was observed between DXA and the equation (data not shown). This result allowed using the ASM obtained from the prediction equation for the assessment of muscle mass in this study.

Muscle Strength

Muscle strength was measured using a mechanical handgrip dynamometer (Baseline, Fabrication Enterprises, Inc, Elmsord, NY, USA). Subjects were instructed to self-adjust the dynamometer so that it fit comfortably to their hand size to obtain the best performance. The patients were instructed to apply as much handgrip pressure as possible in response to a voice command in the opposite hand of the arm with the arteriovenous fistula, while standing with arms along the body. The measurements were repeated three times with an interval of 1 minute. The first one was discarded by considering as a warm up, and the highest HGS value of the last two measurements were recorded.

Sarcopenia criteria

Sarcopenia was diagnosed according to the criteria proposed by the European *Working Group for Sarcopenia in Older People*, in which sarcopenia is defined by the concurrent loss of skeletal muscle mass and strength.⁸ This definition was recently endorsed by the European

Society in Parenteral and Enteral on definitions and terminology of clinical nutrition.⁹ The skeletal muscle mass was assessed by the ASMI (ASMI: ASM/Height (m)²). Low muscle mass was defined as ASMI below 7.26 kg/m² for men and below 5.45 kg/m² for women.⁸ Low muscle strength was defined by the HGS below 30 kg for men and below 20 kg for women.⁸ Patients that fulfilled both criteria were grouped as with sarcopenia.

Kidney Disease Quality of Life – Short Form 1.3 (KDQoL-SF)

KDQoL-SF was used to evaluate the health-related QoL through the translated and validated version to the Brazilian Portuguese.¹⁵ When required by the patient, the researcher assisted the patient to complete the questionnaire. This questionnaire is composed by 80 items, divided into 19 dimensions, which includes the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) supplemented by items focusing on specific questions about kidney disease and dialysis therapies.¹⁵ Since 16 patients refused to complete the questionnaire, a sample of 154 patients (91%) had data of QoL.

Biochemical data

Blood samples were drawn before dialysis session for serum dosages of creatinine, urea, albumin, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Urea Kt/V was calculated according to Daugirda's formula on a middle week dialysis day.²⁵ Serum albumin was performed by colorimetric bromocresol green method.

Statistical analysis

Values are presented as mean \pm standard deviation (SD) or as median and interquartile range, as appropriate, for continuous variables. Categorical variables are shown as absolute numbers with percentages. The Shapiro-Wilk test was applied in all variables to test normality. In order to test the agreement between ASM assessed by the DXA and the prediction equation, intraclass correlation coefficient and Bland-Altman analysis were performed. For comparisons between appropriate vs low groups of muscle mass and muscle strength and patients with sarcopenia vs without sarcopenia chi-square test or student *t* test for independent samples or Mann Whitney test were used, as appropriate. The Kaplan-Meier method using log-rank test was used to evaluate time free of hospitalization and survival. In order to investigate the risk of hospitalization, the relative risk (RR) with 95% confidence intervals (95% CIs), using Poisson regression analysis, was calculated for unadjusted and

adjusted models. Potential covariates applied in the adjusted Cox model, as well as in the adjusted Poisson model were age, gender, dialysis vintage and presence of diabetes mellitus (DM). Additionally, the Cox proportional hazard model was performed to assess the hazard ratio for mortality with the unadjusted and adjusted multivariate Cox regression analysis [hazard ratio (HR); 95% confidence intervals (95% CI)]. A *P* value <0.05 was used for statistical significance. All analyses were performed using the SPSS software package (version 18.0; SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

One hundred and seventy patients were included in the study. The majority of them were male (n=111; 65.3%), with a mean age of 70.6 ±7.2 years, length of dialysis of 34.8 (15.6; 68.4) months and urea Kt/V of 1.5 (1.3; 1.6). The main comorbidity found was hypertension (n=131; 77.1%), followed by DM (n=106; 62.4%). Low muscle mass was present in 64% (n=109) of the patients, low muscle strength in 52% (n=88) and both conditions (true sarcopenia) in 37% (n=62).

Table 1 describes the demographic, nutritional and clinical characteristics according to the groups of low and appropriate status of muscle mass, muscle strength and sarcopenia. Of note, the groups with low muscle mass, low muscle strength and with sarcopenia were older than their respective comparison groups. A higher proportion of males and lower

Table 1. Demographic, nutritional and clinical characteristics according to the groups of muscle mass and strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170).

	Muscle Mass			Muscle Strength			Sarcopenia Status		
	Low (n=109)	Appropriate (n=61)	P ^a	Low (n=88)	Appropriate (n=82)	P ^a	With sarcopenia (n=62)	Without sarcopenia (n=108)	P ^a
Male (n; %)	91 (83.5)	20 (32.8)	<0.001	57 (64.8)	54 (65.9)	0.88	52 (83.9)	59 (54.6)	<0.001
Age (years)	70.6 (64.7; 77.9)	66.5 (63.6; 70.9)	<0.001	73.2 (66.6; 78)	65.9 (63.7; 70.5)	<0.001	75.4 (67.8; 80.8)	66.8 (64.3; 70.9)	<0.001
Length of HD (months)	34.8 (16.8; 68.4)	34.8 (12.0; 64.8)	0.41	40.8 (20.4; 79.2)	26.4 (13.2; 51.6)	0.01	37.2 (20.4; 76.8)	32.4 (14.4; 63.6)	0.07
DM (n; %)	34 (31.2)	30 (49.2)	0.02	31 (37.8)	33 (37.5)	0.55	17 (27.4)	47 (43.5)	0.03
BMI (kg/m²)	23.5 (21.2; 25.8)	28.3 (25.1; 30.9)	<0.001	24.4 (22.2; 27)	25.1 (21.9; 29.4)	0.25	23.6 (21.2; 26.3)	25.7 (22.6; 29.5)	<0.001
Standard MAMC (%)	90.7 (84.4; 97.9)	108.5 (98.2; 116.7)	<0.001	92.5 (85.7; 104.3)	98.2 (90.6; 111)	0.01	89.3 (83.2; 94.9)	100 (91.3; 112.4)	<0.001
Standard TSF (%)	101.2 (67; 136.4)	111.8 (84.6; 163.8)	0.09	100 (68.2; 139.1)	105.1 (79.9; 158.8)	0.18	101.2 (67.6; 141.8)	103 (78.2; 145.5)	0.41
BFI (kg/m²)	6.4 (4.9; 8)	10.1 (9.1; 12.9)	<0.001	7.5 (5.8; 9.7)	8 (5.8; 10.2)	0.31	6.5 (4.8; 8.2)	9 (6.5; 10.6)	<0.001
CCI (cm/m²)	12.2 (11.4; 13)	13.7 (12.9; 14.7)	<0.001	12.6 (11.5; 13.7)	12.7 (11.9; 13.5)	0.80	12.2 (11.4; 13)	13 (12.2; 14)	<0.001
7p-SGA score	5.43 ±0.9	5.13 ±1.0	0.049	5.03 ±0.9	5.46 ±0.9	0.004	5.02 ±1.0	5.36 ±0.9	0.023
Serum albumin (g/dL)	3.89 ±0.42	3.91 ±0.39	0.70	3.87 ±0.39	3.92 ±0.43	0.42	3.84 ±0.41	3.93 ±0.41	0.21
Creatinine (mg/dL)	8.8 ±2.6	8.6 ±3.0	0.73	8.6 ±2.5	8.9 ±3.0	0.43	8.6 ±2.5	8.7 ±2.9	0.70
PTH (pg/mL)	203 (94.3; 337)	270 (117.7; 578)	0.03	191 (83.7; 447)	236 (141; 398)	0.21	180 (67; 333)	236 (126; 438)	0.63
25(OH)D (ng/mL)	17.8 (12.3; 27.9)	20.8 (13.6; 26.9)	0.34	16.6 (11.2; 22.5)	22.4 (15.4; 31.8)	<0.001	14.8 (10.7; 21)	22.2 (15.3; 30.8)	<0.001
hsCRP (mg/dL)	0.41 (0.2; 1.2)	0.51 (0.2; 1)	0.69	0.42 (0.2; 1.2)	0.42 (0.2; 0.9)	0.71	0.43 (0.2; 1.4)	0.41 (0.2; 0.9)	0.42

DM: Diabetes mellitus; BMI: Body mass index; MAMC: Mid-arm muscle circumference; TSF: Triceps skinfold; BFI: Body fat index; CCI: Calf circumference index; 7p-SGA: Subjective global assessment; PTH: Parathormone; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein.

Data presented as Mean ±SD or Median (interquartile ranges)

^a Chi-square test or *t* student test for independent samples or Mann Whitney test, as appropriate

proportion of DM was found in the groups with low muscle mass and sarcopenia. Regarding the nutritional status, the body fat index, MAMC and calf circumference index were lower in the group of low muscle mass and sarcopenia than their respective appropriate groups. Patients with low muscle strength, on the other hand, had lower standard MAMC. Moreover, patients with low muscle strength and sarcopenia had a worse degree of PEW as indicated by their lower SGA score. Regarding the laboratorial variables, the 25(OH)D was lower in the group with low muscle strength and sarcopenia than its respective groups. The QoL parameters are described on **Table 2**. As can be seen, the generic dimension from SF-36 were those with more components being significantly lower in the low muscle strength group than the respective appropriate group, indicating worse QoL in patients with low muscle strength.

Regarding the hospitalization events, the Kaplan-Meier curves (**Figure 1**) showed that lower muscle strength ($P=0.046$) and presence of sarcopenia ($P=0.030$) were associated with shorter time free of hospitalization. Corroborating these findings, the models in **Table 3** showed that the groups with low muscle strength (relative risk (RR) 1.92, 95% CI= 1.38; 2.57) and with sarcopenia (RR 2.07 95% CI= 1.48; 2.88) were associated with a higher relative risk for hospitalization events, even after adjusting for age, gender, dialysis vintage and DM.

Figures 2 indicates a significantly lower survival for the groups with low muscle strength ($P=0.023$) and with sarcopenia ($P=0.014$). In the Cox proportional hazard models (**Table 4**), the crude analysis pointed a significance for mortality risk in the groups with low muscle strength (HR 2.03, 95% CI=1.09; 3.79) and sarcopenia (HR 2.02, 95% CI=1.14; 3.57), but when adjusting for age, gender, dialysis vintage and DM, only sarcopenia remained as predictor of mortality (HR 2.09, 95% CI=1.05; 4.20).

Table 2. Specific and generic dimensions of the Kidney Disease Quality of Life – Short Form 1.3 according to the groups of muscle mass and strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=154)

	Muscle Mass			Muscle Strength			Sarcopenia Status		
	Low (n=96)	Appropriate (n=58)	P ^a	Low (n=76)	Appropriate (n=78)	P ^a	With sarcopenia (n=51)	Without sarcopenia (n=103)	P ^a
<i>Specific (ESRD)</i>									
Sympton / problem list	79.2 (65.1; 89.6)	72 (51.6; 83.3)	0.008	74 (56.3; 83.3)	79.2 (64.1; 91.7)	0.04	77.1 (61.4; 88)	75 (60; 89.6)	0.89
Cognitive function	86.7 (66.7; 100.0)	87 (60; 100)	0.60	80 (60; 100)	93.3 (73.3; 100)	0.01	80 (60; 100)	93 (67; 100)	0.19
Quality of social interaction	86.7 (66.7; 93.3)	83 (60; 95)	0.54	70 (60; 93.3)	86.7 (73.3; 100)	0.002	73.3 (60; 93.3)	87 (67; 100)	0.09
Sleep	65.2 ±20.7	59 ±22	0.09	61 ±21.8	64.9 ±20.4	0.24	64.6 ±20.3	62 ±21.6	0.49
Social support	100 (70.8; 100)	100 (67; 100)	0.60	100 (67; 100)	100 (79.2; 100)	0.46	83.3 (66.7; 100)	100 (67; 100)	0.32
Overall health	60 (50; 100)	60 (50; 80)	0.23	50 (50; 80)	60 (50; 100)	0.14	50 (50; 90)	60 (50; 90)	0.69
<i>Generic (SF-36)</i>									
Physical functioning	55 (35; 80)	40 (24; 55)	0.001	45 (16.3; 65)	50 (40; 81)	0.002	45 (25; 70)	45 (30; 80)	0.44
Role physical	50 (6.3; 75)	25 (0; 50)	0.002	38 (0; 75)	50 (25; 81)	0.054	50 (0; 75)	50 (0; 75)	0.79
Pain	70 (55; 100)	45 (23; 78)	<0.001	58 (32.5; 80)	70 (45; 100)	0.01	67.5 (45; 90)	68 (33; 100)	0.52
General health	56 ±22	49.1 ±27.2	0.08	47.6 ±23.0	59 ±25	0.002	52 ±22	55 ±26.0	0.46
Emotional well-being	80 (56; 92)	74 (44; 88)	0.058	76 (49; 92)	80 (60; 93)	0.09	76 (52; 92)	76 (52; 92)	0.90
Role emotional	67 (33; 100)	33 (0; 100)	0.03	33 (0; 91.7)	67 (33; 100)	0.02	33 (0; 100)	67 (0; 100)	0.74
Social function	75 (50; 100)	75 (38; 100)	0.69	63 (37.5; 100)	75 (63; 100)	0.01	63 (37.5; 100)	75 (50; 100)	0.27
Energy fatigue	58 ±24	52 ±27	0.15	50.1 ±24.9	62 ±24	0.004	54 ±22.6	57 ±25.9	0.54
SF12 – Physical Composite	41 ±9.3	36 ±9.2	0.001	37 ±9.7	40 ±9.2	0.02	39 ±9.5	39 ±9.7	0.99
SF 12 – Mental Composite	50 (40 – 58)	44 (38 – 55)	0.19	44 (34.8 – 54.2)	52 (41 – 59)	0.02	46 (36.1 – 54.7)	48 (39.9 – 57.5)	0.42

Data presented as Mean ±SD or Median (interquartile range); ^a Test *t* student test for independent samples or Mann Whitney *U* test, as appropriate

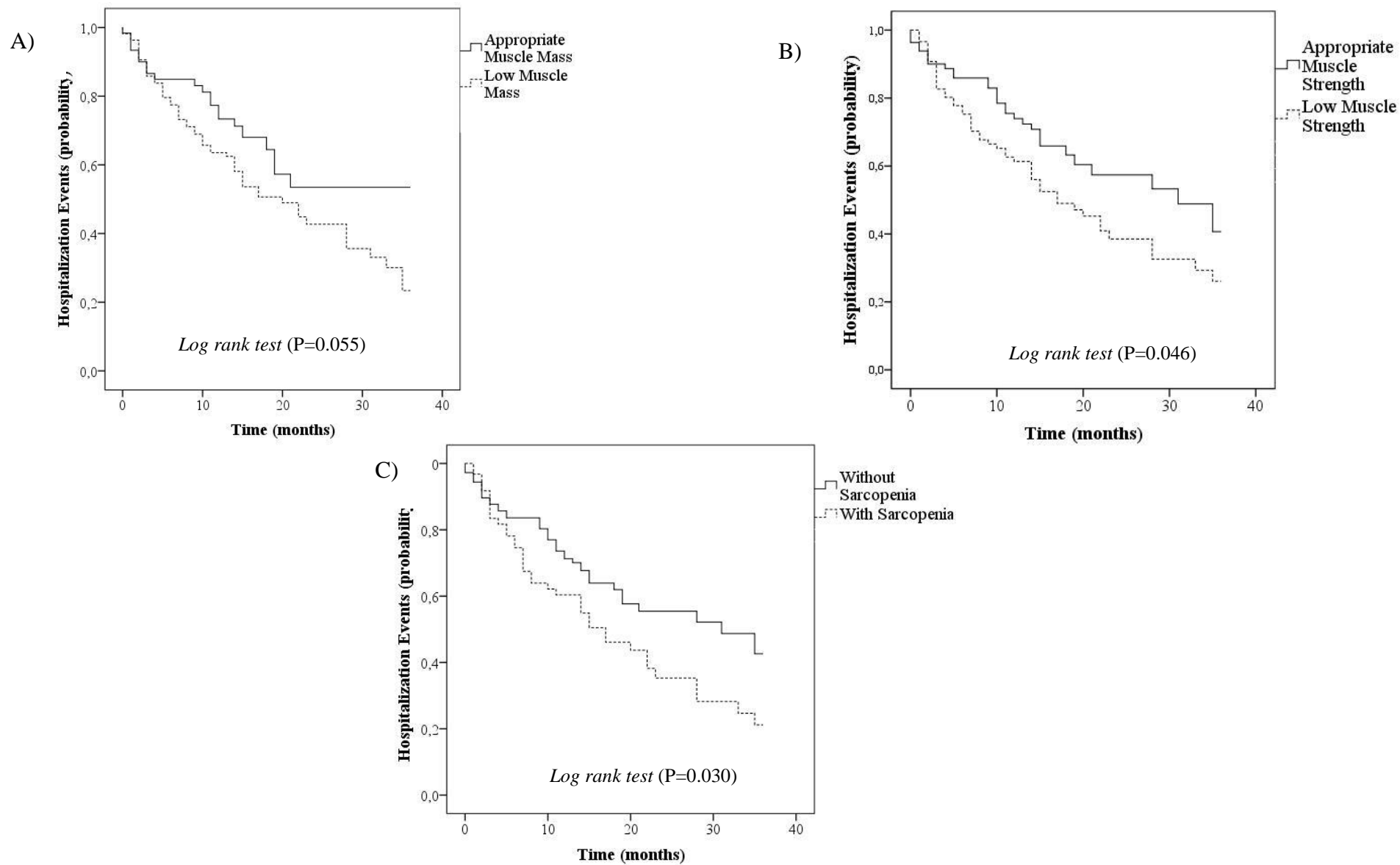


Figure 1. Hospitalization plots according to *muscle mass*, *muscle strength* and presence of sarcopenia in elderly patients on maintenance hemodialysis.

Table 3. Hospitalization relative risk (RR) using univariate and multivariate Poisson regression analysis across groups of muscle mass and muscle strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170)

Variable	Condition	Unadjusted Poisson Regression		Adjusted Poisson Regression	
		RR (95% CI)	P value	RR* (95% CI)	P value
Hospitalization events					
Muscle mass	Appropriate	1		1	
	Low	1.41 (1.02; 1.94)	0.036	1.33 (0.91; 1.96)	0.144
Muscle strength	Appropriate	1		1	
	Low	1.65 (1.22; 2.23)	0.001	1.92 (1.38; 2.57)	<0.001
Sarcopenia status	Without sarcopenia	1		1	
	With sarcopenia	1.80 (1.35; 2.41)	<0.001	2.07 (1.48; 2.88)	<0.001

*Adjusted by age, gender, dialysis vintage and diabetes mellitus.

RR: Relative risk

95% CI: 95% confidence interval

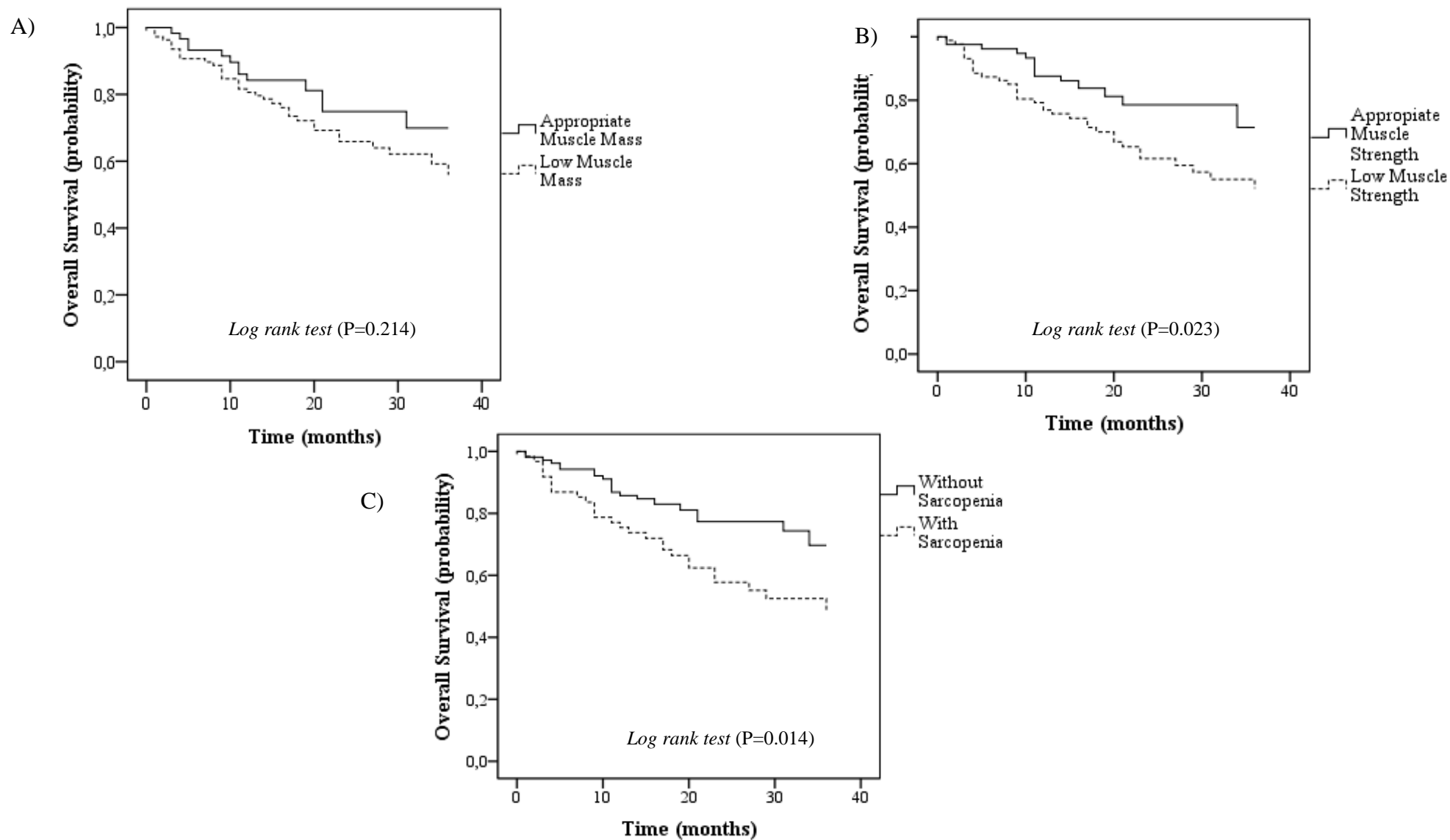


Figure 2. Survival plots according to *low muscle mass*, *muscle strength* and presence of sarcopenia in elderly patients on maintenance hemodialysis

Table 4. Mortality hazard ratio across groups of muscle mass and muscle strength in elderly patients on maintenance hemodialysis (n=170)

Variable	Condition	Unadjusted Cox Regression HR (95% CI)	P Value	Adjusted Cox Regression HR* (95% CI)	P value
Muscle mass	Appropriate	1		1	
	Low	1.49 (0.79; 2.82)	0.220	1.60 (0.73; 3.53)	0.242
Muscle strength	Appropriate	1		1	
	Low	2.03 (1.09; 3.79)	0.027	1.84 (0.92; 3.68)	0.087
Sarcopenia status	Without sarcopenia	1		1	
	With sarcopenia	2.02 (1.14; 3.57)	0.016	2.09 (1.05; 4.20)	0.037

*Adjusted by age, gender, dialysis vintage and diabetes mellitus. HR: hazard ratio

95% CI: 95% confidence interval

DISCUSSION

Aging is a phenomenon occurring worldwide. According to the USRDS, the age stratum > 65 years shows the highest increase in the incidence of dialysis.¹ Due to this dialysis aging trend, the interest toward sarcopenia, a condition primary related to aging with adverse effect in worsening QoL and higher mortality rates, has increased among those treating dialyzed patients. Since the publication of the consensus on sarcopenia by the geriatric societies, which redefined sarcopenia as the concurrent loss of muscle mass and strength,^{8,26-28} some studies including CKD patients reported a prevalence of sarcopenia varying from 5.9% to 9.8% in nondialyzed CKD¹¹ and from 20% to 42.2% in MHD patients.¹²⁻¹⁴ In the current study, the prevalence of sarcopenia was 37%. The different methods and different cutoffs applied to assess low muscle mass and low muscle strength; in addition to differences in the CKD stages (nondialysis and dialysis) and age stratum are likely to explain the diverse prevalence rates of sarcopenia between the current and the previous studies.

The consequences of sarcopenia in a subset of elderly patients on MHD should be discussed. The dialysis procedure and the disease itself are likely to aggravate the loss of muscle mass and strength already present in the elderly.³ Therefore, elderly on MHD are vulnerable to the negative outcomes of the diminished muscle mass and strength either alone

or combined. Under this rationale, we carried this study to investigate the association between loss of muscle mass, strength or both conditions (true sarcopenia) over the nutritional status, clinical condition, QoL, hospitalization events and mortality rates. Our primary hypothesis was that loss of muscle mass, a criterion to diagnose PEW, is more related to worse nutritional status and, loss of muscle strength, which is a marker of muscle functionality, would be associated with worse QoL. Our results confirmed our hypothesis, since patients with lower muscle mass had lower values of BMI, muscle mass surrogates, body fat and SGA score than those with appropriate muscle mass. Similarly, Wang et al.²⁹ in a study applying a validated creatinine-based formula to estimate lean body mass in HD patients³⁰ showed that patients with higher lean body mass had higher body weight, BMI, serum levels of creatinine, in addition to phosphorus, parathyroid hormone and a higher prevalence of diabetes mellitus and congestive heart failure. Isoyama et al.¹³ also found a significant association between loss of muscle mass with markers of nutritional status, such as BMI, lean mass and fat mass, MAMC, serum creatinine, albumin and SGA. In our study, as well as in the previous one,¹³ muscle strength was associated with some, but not all nutritional parameters, meaning that muscle mass remains more related to the nutritional condition. As for the evaluation of muscle strength, our results showed that the group with low muscle strength had lower scores of the SF-36 domains, a result not observed for the group of low muscle mass. Corroborating these findings, Chen et al.³¹ in a randomized and interventional study including MHD patients submitted to intradialytic low-intensity strength training or stretching (control group) exercises found that compared to the control group, the strength training participants exhibited significant improvements in knee extensor strength and QoL domains, such as leisure-time, physical activity and self-reported physical function and activities of daily living disability at the end of training period. The short physical performance battery score also improved in the strength training group compared to the control group and these changes were positively associated with the changes in knee extensor strength. Likewise, Silva et al.³² in an intervention study including patients submitted to a supervised physical therapy program during HD sessions showed that the improvement in muscle strength of the knee extensor muscles brought benefits in activities of daily living that require these muscles, in addition to walking, going up and down stairs inferring improvements in the QoL. The mechanism underlying the positive association between improvement in muscle strength, mobility and QoL found in the aforementioned studies can be mediated by the benefits from the physical activity training, which leads to a reduction of atrophic fibers number, an increase in type I and type II muscle fiber cross-sectional areas.³³ Even at lower training intensities, most

individuals increase muscle strength, which minimizes the negative impact generated by a sedentary lifestyle,³² condition often observed in dialyzed patients.³⁴ Although our study is of observational nature, we hypothesize that diminished muscle strength leads to impairment in mobility and QoL, which can partially explain our results.

Our findings showing that muscle mass was associated with markers of nutritional status and muscle strength was associated with QoL domains suggests that in order to get an integral and effective recovery, one should target interventions for ameliorating muscle mass and muscle strength. Of note, the concomitance of low muscle mass and low muscle strength (sarcopenia) was not associated with worse QoL domains. This finding is not in agreement with a recent publication in non-CKD elderly patients.³⁵ We hypothesized that the lack of association could be partially explained by the fact that the group without sarcopenia also included patients with low muscle strength, hindering the association between sarcopenia and QoL. In addition, in CKD patients, it is possible that other factor than muscle strength, which are associated with disease and dialysis therapy, can affect the QoL.

We furthered our analysis by investigating the association between the sarcopenia criteria with hospitalization and mortality. Regarding hospitalization events, we did not find studies in MHD patients that assessed the relationship between low muscle mass and higher hospitalization risk. In the elderly population, Cawthon et al.³⁶ in a prospective study (Health ABC cohort) found that lower knee extension and grip strength, as well as poor physical function (slow walking speed and poor chair stands performance) were associated with increased risk of hospitalizations. Concerning mortality, patients with low muscle strength and with sarcopenia had lower survival curves and higher mortality hazard ratios compared with their respective reference groups. These findings indicate that lower muscle mass alone is not predicting higher mortality rates. Some studies that investigated the association between survival and sarcopenia corroborate our finding. In a study with MHD patients, those with low muscle strength were at higher risk of death, irrespective of their muscle mass stores being appropriate or not.¹³ Also in agreement, Martin-Ponce et al.³⁷ in an observational study with non-CKD hospitalized elderly patients showed that the inability to perform the six-minute walking test and a low HGS were the best predictors of mortality compared with others physical function tests and nutritional status markers (subjective nutritional assessment, midarm circumference, mid arm muscle area). Altogether, these studies suggest a possible interaction between low muscle strength and higher risk of mortality and hospitalizations events, predicting these events better than decreased muscle mass alone.

Limitations and strengths of this study can be discussed. 1) The observational nature of the study could limit to evaluate the cause-effect relationship of some findings. However, the evaluation of the impact of sarcopenia and its elements on hard outcomes, such as hospitalization and mortality, in a period of 36 months certainly brought relevant scientific contributions. 2) The use of convenience sample with exclusion criteria that was likely to select a group of elderly with healthier overall clinical condition. Thus, a multicenter study was conducted in order to minimize such bias and allow generalizing our results to this profile of patients. 3) We applied a prediction equation to estimate the ASM. Albeit not using a gold standard method, we carefully tested the agreement of the prediction equation against the reference method of DXA in a subsample of 47 patients, and proved the usefulness of the prediction equation as a surrogate method to assess muscle mass. Finally, this is the first study aiming to assess the association between low muscle mass and strength with nutritional status, QoL, hospitalization and mortality in elderly MHD patients. We believe that our findings might contribute for better knowledge on sarcopenia syndrome in CKD population.

In conclusion, sarcopenia was associated with worse clinical and nutritional conditions among elderly MHD patients, and was a predictor of hospitalization and mortality in these patients. When elements of sarcopenia were explored separately, we found that while low muscle mass was more strongly associated with worse nutritional status; low muscle strength was associated with poorer QoL and predicted hospitalization. Our findings encourage studies to investigate therapeutic approaches targeting the recovery of muscle mass and muscle strength in the clinical setting, aiming to improve the nutritional status and QoL and reduce hospitalizations and mortality.

Practical Application

Low muscle mass and low muscle strength are well know criteria for the diagnosis of sarcopenia. Investigation of the effect of each criterion on nutritional markers, quality of life, hospitalization and mortality is important so the clinical practitioner can plan interventions targeted on the element showing worse conditions.

REFERENCES

1. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1-305.

2. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(6):408-419.
3. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res*. 2012;2012:754739.
4. Raj DS, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(6):589-594.
5. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):633-638.
6. Çelik G, Oc B, Kara I, Yılmaz M, Yuceaktas A, Apiliogullari S. Comparison of nutritional parameters among adult and elderly hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):628-634.
7. Lee JE, Jo IY, Lee SM, et al. Comparison of hydration and nutritional status between young and elderly hemodialysis patients through bioimpedance analysis. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1327-1334.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423.
9. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2016.
10. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2003;64(1):339-349.
11. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1718-1725.
12. Kim JC, Shapiro BB, Zhang M, et al. Daily physical activity and physical function in adult maintenance hemodialysis patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(3):209-220.
13. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1720-1728.

14. Hotta C, Hiraki K, Wakamiya A, et al. Relation of physical function and physical activity to sarcopenia in hemodialysis patients: A preliminary study. *Int J Cardiol.* 2015;191:198-200.
15. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. [Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):375-381.
16. Lohman TG. *Advances in Body Composition Assessment.* Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers. 150 pp., ils; 1992.
17. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6):329-343.
18. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540-2545.
19. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
20. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97.
21. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition.* 1993;9(5):480-491; discussion 480, 492.
22. Fetter RL, Bigogno FG, de Oliveira FG, Avesani CM. Cross-cultural adaptation to Portuguese of tools for assessing the nutritional status of patients on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):176-185.
23. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(2):214-218.
24. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-763.
25. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1205-1213.
26. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-159.

27. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-256.
28. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-409.
29. Wang J, Streja E, Rhee CM, et al. Lean Body Mass and Survival in Hemodialysis Patients and the Roles of Race and Ethnicity. *J Ren Nutr*. 2016;26(1):26-37.
30. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):130-139.
31. Chen JL, Godfrey S, Ng TT, et al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1936-1943.
32. Silva SF, Pereira AA, Silva WA, Simões R, Barros Neto JeR. Physical therapy during hemodialyse in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):170-176.
33. Kouidi E, Albani M, Natsis K, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(3):685-699.
34. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2430-2434.
35. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2015.
36. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1411-1419.
37. Martín-Ponce E, Hernández-Betancor I, González-Reimers E, Hernández-Luis R, Martínez-Riera A, Santolaria F. Prognostic value of physical function tests: hand grip strength and six-minute walking test in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2014;4:7530.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Condições que aumentam o catabolismo proteico podem predispor à perda de massa muscular e ao desenvolvimento de sarcopenia (1). A DRC e o procedimento de diálise, em especial a HD, propiciam o aumento de degradação muscular (1, 59). Agregado a esses fatores, o envelhecimento *per se* também contribui para condição de balanço negativo de proteína, caracterizado por menor síntese e maior degradação de proteína muscular (1, 15, 59). Como o número de idosos com DRC aumenta de forma importante, o conjunto de fatores supracitados torna o grupo de indivíduos com DRC, tanto os não dependentes de diálise, quanto àqueles em diálise, suscetível à redução de massa muscular e ao desenvolvimento de sarcopenia (1, 15, 59). O desfecho negativo de ambas as condições está no desenvolvimento da síndrome da fragilidade (60), piora da qualidade de vida (61) e aumento na taxa de morbimortalidade (62, 63).

Diferentes métodos e pontos de corte podem ser empregados para o diagnóstico de sarcopenia (19). Contudo, são escassos os estudos que envolvem o tema sarcopenia na DRC e que empregam a definição de redução concomitante de massa muscular e de função muscular, conforme proposto pelos consensos específicos do tema.

A partir de duas coortes de pacientes com DRC, a primeira com pacientes nos estágios 3 a 5 (não dependentes de diálise) da doença e a segunda incluindo indivíduos idosos em HD, foram desenvolvidos dois estudos com objetivos diferentes, mas que convergiam na avaliação da massa muscular por diferentes métodos e que descreveram a prevalência de sarcopenia. No primeiro estudo, que buscou avaliar a concordância entre métodos de avaliação da massa muscular mais acessíveis na prática clínica com a TC, considerada padrão ouro para esse fim, observou-se que medidas antropométricas, como a CMB e equação preditiva de Baumgartner foram os métodos com melhor concordância com a TC em homens e mulheres, em relação aos demais métodos avaliados. Ademais, a prevalência de sarcopenia encontrada variou de 3 a 7% a depender do método aplicado para avaliação de massa muscular. Já no segundo estudo, que teve como objetivo avaliar a associação entre redução de massa muscular, redução de força e da condição de sarcopenia com a piora do estado nutricional e da condição clínica, redução da qualidade de vida, além de maior risco de hospitalização e maior mortalidade, observou-se que a condição de sarcopenia associou-se com pior estado nutricional e condição clínica e maior taxa de mortalidade.

A partir desses achados, é possível destacar a importância de se avaliar a massa muscular na população de pacientes com DRC. Além de a massa muscular ser uma medida necessária para o diagnóstico de sarcopenia, a detecção de sua redução possibilita o início de intervenções terapêuticas precoces e possivelmente com maior chance de êxito. Do mesmo modo, na inviabilidade de se utilizar um método padrão ouro para sua avaliação, foi observado que técnicas simples e de baixo custo apresentaram boa correlação com a TC no grupo de pacientes não dependentes de diálise e com o DXA, no grupo de pacientes em HD, para a avaliação da massa muscular em pacientes com DRC. Dessa forma, este trabalho aponta para medidas que permitam o uso corrente na prática clínica de avaliação desse compartimento da composição corporal. Os pontos de corte capazes de diagnosticar redução de massa muscular e que se associam com pior desfecho de morbimortalidade em pacientes com DRC se mantêm ainda a serem investigados, sendo esse, um importante objeto de investigação para pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

1. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(1):53-66.
2. Cuppari L, Meireles MS, Ramos CI, Kamimura MA. Subjective global assessment for the diagnosis of protein-energy wasting in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2014;24(6):385-9.
3. Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):748-58.
4. Campbell KL, Ash S, Bauer JD, Davies PS. Evaluation of nutrition assessment tools compared with body cell mass for the assessment of malnutrition in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007;17(3):189-95.
5. Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr.* 2001;11(1):16-22.
6. Chan M, Kelly J, Batterham M, Tapsell L. Malnutrition (subjective global assessment) scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independent predictors of mortality: a 10-year clinical cohort study. *J Ren Nutr.* 2012;22(6):547-57.
7. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr.* 2008;27(4):557-64.
8. As'habi A, Tabibi H, Nozary-Heshmati B, Mahdavi-Mazdeh M, Hedayati M. Comparison of various scoring methods for the diagnosis of protein-energy wasting in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):999-1004.
9. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, et al. Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):66-73.
10. Tsai AC, Wang JY, Chang TL, Li TY. A comparison of the full Mini Nutritional Assessment, short-form Mini Nutritional Assessment, and Subjective Global Assessment to predict the risk of protein-energy malnutrition in patients on peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2013;50(1):83-9.
11. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(2):176-83.

12. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):787-93.
13. Tayyem RF, Mrayyan MT. Assessing the prevalence of malnutrition in chronic kidney disease patients in Jordan. *J Ren Nutr.* 2008;18(2):202-9.
14. Raj DS, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(6):589-94.
15. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res.* 2012;2012:754739.
16. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):633-8.
17. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1-305.
18. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging.* 2005;9(6):408-19.
19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
20. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-9.
21. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
22. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-9.
23. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):940-53.
24. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ.* 2006;332(7541):563-4.
25. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney Int.* 2010;78(11):1164-70.

26. Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(3):241-5.
27. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3.
28. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):54-61.
29. de Moura L, Andrade SS, Malta DC, Pereira CA, Passos JE. Prevalence of self-reported chronic kidney disease in Brazil: National Health Survey of 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18 Suppl 2:181-91.
30. Belasco AG, Sesso R. Burden and quality of life of caregivers for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):805-12.
31. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1453-9.
32. Kwakernaak AJ, Toering TJ, Navis G. Body mass index and body fat distribution as renal risk factors: a focus on the role of renal haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 4:iv42-9.
33. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-8.
34. Kamimura MA, Draibe SA, Avesani CM, Canziani ME, Colugnati FA, Cuppari L. Resting energy expenditure and its determinants in hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(3):362-7.
35. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Group CCRoDaTW. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1265-72.
36. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):543-54.
37. Carrero JJ, Avesani CM. Pros and cons of body mass index as a nutritional and risk assessment tool in dialysis patients. *Semin Dial*. 2015;28(1):48-58.
38. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2079-88.
39. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1718-25.

40. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(7):710-7.
41. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr*. 2014;33(1):64-8.
42. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1720-8.
43. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
44. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.
45. Cawthon PM. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015;18(4):467-71.
46. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(6):2333-8.
47. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
48. Di Sebastiano KM, Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, et al. Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. *Br J Nutr*. 2013;109(2):302-12.
49. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47.
50. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.
51. Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(10):1079-86.
52. Price SR, Gooch JL, Donaldson SK, Roberts-Wilson TK. Muscle atrophy in chronic kidney disease results from abnormalities in insulin signaling. *J Ren Nutr*. 2010;20(5 Suppl):S24-8.

53. Muscaritoli M, Lucia S, Molino A, Cederholm T, Rossi Fanelli F. Muscle atrophy in aging and chronic diseases: is it sarcopenia or cachexia? *Intern Emerg Med*. 2013;8(7):553-60.
54. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan AJ, Chan M, Patwardhan A, et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(4):454-63.
55. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5):589-91.
56. Ohkawa S, Odamaki M, Yoneyama T, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Standardized thigh muscle area measured by computed axial tomography as an alternate muscle mass index for nutritional assessment of hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):485-90.
57. Fukasawa H, Kaneko M, Niwa H, Matsuyama T, Yasuda H, Kumagai H, et al. Lower thigh muscle mass is associated with all-cause and cardiovascular mortality in elderly hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr*. 2016.
58. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int*. 2003;63(1):291-7.
59. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(7):1070-7.
60. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, Kaysen GA, Kornak J, Grimes B, et al. Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: a US Renal Data System special study. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):381-9.
61. Alston H, Burns A, Davenport A. Loss of Appendicular muscle mass in haemodialysis patients is associated with increased self-reported depression, anxiety and lower general health scores. *Nephrology (Carlton)*. 2017.
62. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, et al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010;77(7):624-9.
63. Wilson FP, Xie D, Anderson AH, Leonard MB, Reese PP, Delafontaine P, et al. Urinary creatinine excretion, bioelectrical impedance analysis, and clinical outcomes in patients with CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2095-103.

ANEXO A – Confirmação da submissão do Artigo 1

2017EJCN0528 Receipt of New Paper by European Journal of Clinical Nutrition

ejon para mim
18th Jun 2017

14:21

Dear Dr Avesani,

Title: Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods
Corresponding Author: Dr Avesani

Thank you for submitting the above manuscript for consideration in the European Journal of Clinical Nutrition. The manuscript number we have assigned to you is 2017EJCN0528. It is important that you keep this number, as this will be your reference should you need to contact us.

Your manuscript has passed our initial quality check and has been assigned to an Editor for their consideration. We should have a decision for you in the next ten-twelve weeks.

You can now use a single sign-on for all your accounts, view the status of all your manuscript submissions and reviews, access usage statistics for your published articles and download a record of your refereeing activity for the Nature journals. Please check your account regularly and ensure that we have your current contact information.

In addition, NPG encourages all authors and reviewers to associate an Open Researcher and Contributor Identifier (ORCID) to their account. ORCID is a community-based initiative that provides an open, non-proprietary and transparent registry of unique identifiers to help disambiguate research contributions.

<http://mts-ejcn.nature.com/cgi-bin/main.plex?ei=A3BJ8CYk4A6BIQ4J3A8ftdrNDR0ynjamByi@KSy8nJwZ>

Yours sincerely,

Manfred Mueller
Editor in Chief
European Journal of Clinical Nutrition

This email has been sent through the Springer Nature Manuscript Tracking System NY-610A- Springer Nature&MTS

Confidentiality Statement:

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia referente ao Artigo 1



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Comitê de Ética em Pesquisa



DATA DA ENTRADA: 27 de outubro de 2009.

DATA DA 1ª AVALIAÇÃO: 03 de novembro de 2009.

DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: 01 de dezembro de 2009.

CAAE: 0079.0.131.000-09

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 3846

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Investigador: Dr. Antonio Carlos Cordeiro Silva Junior

Nº de Sujeitos no Centro: 1000

Nº de Sujeitos no Brasil: 1000

Nº de Sujeitos Total: 1000

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina – Epide.

Área Temática Especial: Pesquisa com Cooperação Estrangeira, Genética Humana

Unitermos: Doença renal crônica, inflamação, má nutrição, aterosclerose

Fase: Não se aplica

Duração do Estudo: 5 anos

Patrocinador: Não se aplica

Grupo: I

Projeto de Pesquisa: “Associação de fatores de risco tradicionais, novos e relacionados à uremia com a doença aterosclerótica coronariana e a morbimortalidade geral e cardiovascular em pacientes com doença renal crônica”.

Considerações/Comentários: O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre marcadores do estado inflamatório e nutricional, bem como do escore de cálcio coronariano, com a morbimortalidade (geral e cardiovascular) de pacientes com doença renal crônica.

ANEXO C – Parecer favorável da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) referente ao Artigo 1

001.14 10 03-34 FROM:

PAGE: 01

SEPAR - Ministério da Saúde

Registro Número:

25000. 175048/2010.81

08/10/2010

2



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde

OFÍCIO Nº. 3073/10/CONEP/CNS/MS


Brasília-DF, 06 de outubro de 2010.

Assunto: "Encaminhamento de Parecer".

Senhor (a) Coordenador (a),

1. Encaminhamos, em anexo, o (s) Parecer (es) nº 0571/2010, referente ao Protocolo de Pesquisa Registro CONEP nº 15.786 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, referente(s) a (os) projeto(s) de pesquisa acompanhada(s) por esse Comitê.

Atenciosamente,


ROZÂNGELA FERNANDES CAMAPUM
SECRETÁRIA-EXECUTIVA DO
CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Ao Senhor(a) Pedro Silvio Farsky
Coordenador(a) do Comitê de Ética em Pesquisas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP
Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Prédio I-Térreo
Ibirapuera São Paulo SP
Cep : 04.012-180



OF. 3073

**CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA**

PARECER Nº 571/2010

Registro CONEP 15786 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0079.0.131.000-09

Processo nº 25000.015632/2010-89

Projeto de Pesquisa: "Associação de fatores de risco tradicionais, novos e relacionados à uremia com a doença aterosclerótica coronariana e a morbimortalidade geral e cardiovascular em pacientes com a doença renal crônica". Protocolo versão 02 de maio/2010. Termo de consentimento livre e esclarecido - Versão 1.2 de 31/05/2010.

Pesquisador Responsável: Antônio Carlos Cordeiro Silva Júnior

Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (**centro único**)

CEP de origem: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo/SP

Area Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira, Genética humana

Patrocinador: não há

Sumário geral do protocolo

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte em pacientes com DRC, nos quais a doença aterosclerótica se desenvolve de forma acelerada. Este fato chega a ser de certo modo surpreendente, considerando-se que as alterações lipídicas não chegam a ser tão severas nestes pacientes, pois as mesmas são primariamente caracterizadas pela redução nos níveis do colesterol HDL (HDL) e um pequeno aumento nos níveis do colesterol LDL (LDL). Contudo, tem-se demonstrado que o comprometimento apenas moderado da função renal está relacionado à disfunção endotelial e já é um preditor independente de risco de mortalidade cardiovascular.

Sabendo-se que a maior prevalência dos fatores de risco ditos tradicionais para DCV não justifica a elevada mortalidade na população com doença renal, muito se tem investido no estudo de novos fatores de risco, ditos não tradicionais. Dentre estes, podemos destacar a presença de alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, a anemia, o stress oxidativo e a inflamação.

Em relação à *Doença Renal Crônica e Inflamação*: O estado inflamatório crônico é apontado um dos principais fatores relacionados à mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DRC. Estima-se que entre 30-50% dos pacientes no período pré-dialítico, bem como em hemodiálise e diálise peritoneal (DP), tenham evidência sorológica de ativação da resposta inflamatória caracterizada pela elevação nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR). Vários fatores contribuem para a ativação do estado micro-inflamatório crônico em portadores de DRC; os quais podem estar relacionados: 1 – à doença renal per si (alterações imunológicas, acúmulo de produtos avançados da glicosilação, redução no clearance renal de citocinas); 2 – à terapia dialítica (membranas bioincompatíveis, soluções de diálise bioincompatíveis e/ou contaminadas), 3 – a processos não relacionados propriamente à doença ou ao seu tratamento (elevada incidência de infecções).

Em relação à *Inflamação, Má-nutrição e Aterosclerose*: O papel do estado inflamatório como fator de risco no desenvolvimento e aceleração da doença aterosclerótica nos pacientes com DRC é bem descrito. A aterosclerose não é uma simples "doença", mas um processo contínuo de resposta a numerosos insultos ao endotélio e às células musculares da parede vascular. Assim, todo processo de desenvolvimento da placa aterosclerótica, desde a lesão

Cont. Parecer CONEP nº 571/2010

mais inicial até a mais avançada, está diretamente relacionado à ativação da resposta inflamatória.

A inflamação tem papel determinante também na instabilidade da placa aterosclerótica, uma vez que a vulnerabilidade da mesma está diretamente relacionada ao número de elementos inflamatórios em seu interior. Macrófagos ativados, linfócitos "T" e mastócitos nos sítios de ruptura da placa produzem vários tipos de moléculas (citocinas inflamatórias, proteases, fatores de coagulação) que desestabilizam a lesão.

Em relação aos *Marcadores Inflamatórios e Doença Cardiovascular*: A ativação da resposta inflamatória se caracteriza por um aumento na produção de citocinas inflamatórias – dentre as quais as interleucinas (notadamente IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) – as quais por sua vez levam à elevação na síntese hepática dos reagentes positivos de fase aguda (PCR, fibrinogênio, alfa-1 glicoproteína ácida, haptoglobina, amiloide A), bem como pelo decréscimo dos negativos (albumina, transferrina, fetúina A).

Tendo-se em vista a importância da estratificação de risco com relação à morbimortalidade cardiovascular e geral por meio de exames pouco invasivos, inúmeros estudos vêm tentando estabelecer a correlação entre citocinas proteicas de fase aguda e o prognóstico (cardiovascular e geral) de pacientes com e sem DRC.

Numerosas evidências têm sido levantadas apontando o papel pró-aterogênico direto da PCR e de citocinas inflamatórias como a IL-6, inferindo-se que podem ser mais que apenas marcadores de doença aterosclerótica. Mais recentemente foi descrita a associação da pentraxina 3 (PTX3) – proteína da família das Pentraxinas à qual pertence a PCR – à presença de doença cardiovascular e a mortalidade geral em pacientes com DRC. Em razão de sua síntese extra-hepática, bem como por seu maior peso molecular – (40,6 kD), quando comparado ao da PCR (21,5 kD) o que sugere uma maior retenção na uremia – especula-se que a PTX3 seja um marcador mais específico do estado inflamatório. De fato, demonstrou-se que os níveis plasmáticos de PTX3 são capazes de prever – de forma independente aos níveis de PCR e à presença de doença cardiovascular (DCV) e com poder prognóstico similar ao da IL-6 – a mortalidade, geral, em pacientes com DRC.

Níveis elevados de HMGB-1 estão associados às doenças isquêmicas cardiovasculares. Além disto, estudos em humanos demonstraram a produção de HMGB-1 extracelular em placas ateroscleróticas, mas não em artérias sadias.

Em relação à *Predisposição Genética e Inflamação*: Na vigência de episódios de infecção e/ou inflamação aguda, os níveis de PCR chegam a estar 100 a 1000 vezes acima do basal; na ausência destas circunstâncias, a concentração sérica desta proteína é estável, com seus níveis absolutos sendo influenciados por fatores como idade, sexo, tabagismo e índice de massa corporal (IMC). Nos últimos anos, tem-se apontado a importância de fatores genéticos que chegam a responder por até 40% da variação inter-individual dos níveis de PCR.

Diferentes tipos de variações genéticas são encontrados no genoma humano. De longe, o mais comum tipo de variação, respondendo por aproximadamente 90% do total, é o polimorfismo de nucleotídeos isolados (SNP, de single nucleotide polymorphisms). A seqüência genômica do DNA é uma combinação linear de quatro nucleotídeos. Denomina-se SNP a troca de um nucleotídeo por outro em uma determinada seqüência. Existem entre dois e três milhões de SNPs documentados, sendo encontrados em praticamente todos os genes, contudo apenas uma minoria resulta em variações de aminoácidos e proteínas.

Estudos epidemiológicos têm apontado para um determinismo genético, pelo menos em parte, na iniciação, progressão e desenvolvimento de complicações de doenças renais. Todavia, em contraste com doenças de distribuição mendeliana, resultantes de mutações em um único gene, como no caso da doença renal policística, a doença renal crônica e suas complicações têm fatores determinantes mais complexos. Assim, as diferenças individuais nas complicações da DRC, como a MIA síndrome, parecem resultar dos efeitos combinados de uma série de genes, cada um contribuindo com uma pequena parte para o todo.

A identificação de uma série de SNPs que se correlacionam com os níveis plasmáticos de PCR mostra que essa é uma área promissora na identificação de fatores de

Cont. Parecer CONEP nº 571/2010

risco para a inflamação e seu corolário, a doença aterosclerótica. Com base no exposto, podemos inferir que pacientes com DRC e predisposição genética à maior produção de citocinas inflamatórias e marcadores de fase aguda estariam sob maior risco de desenvolvimento de um estado microinflamatório sistêmico cronicamente ativado e, por conseguinte, sob maior risco cardiovascular. A presença de cálcio nas artérias coronárias é um marcador de aterosclerose, sendo também um indicador da carga de placa aterosclerótica nestas artérias. Existe uma relação, diretamente proporcional, bem estabelecida, entre a quantidade de cálcio nas artérias coronárias e o risco de eventos cardíacos futuros.

Nas artérias coronárias, calcificação ocorre quase que exclusivamente quando existe aterosclerose, com exceção de pacientes com DRC, pois nestes a calcificação da camada média (não aterosclerótica) eventualmente está presente.

Nos pacientes com DRC em terapia dialítica, a prevalência e extensão da calcificação coronariana são elevadas. Entretanto, a relação entre a quantidade de cálcio e aterosclerose não é bem estabelecida. Nesta população, o valor do escore de cálcio no diagnóstico de aterosclerose coronariana e na predição de futuros eventos cardíacos relacionados a esta, não está completamente estabelecido.

O objetivo primário do estudo é avaliar a associação entre marcadores do estado inflamatório e nutricional, bem como do escore de cálcio coronariano, com a morbimortalidade (geral e cardiovascular) de pacientes com doença renal crônica. Os objetivos secundários do estudo são: Avaliar a relação entre a composição corporal - em particular a desnutrição e o acúmulo de tecido adiposo central - inflamação e severidade da aterosclerose coronária; quantificada pelo escore de cálcio. Avaliar a relação entre marcadores de estresse oxidativo, inflamação e gravidade da aterosclerose coronariana. Traçar um painel da relação entre os fatores de risco tradicionais e os relacionados à uremia e o escore de cálcio coronariano. Avaliar a importância do background genético na relação entre inflamação, má-nutrição e doença aterosclerótica coronariana.

Trata-se de um estudo de corte transversal com seguimento prospectivo que avaliará pacientes com DRC estágios 1 a 5, atendidos no ambulatório de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2011. Neste período, pretendemos incluir um total de mil (1000) pacientes no presente estudo.

Os critérios de inclusão no estudo são: Aceitar participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Idade entre 18 e 70 anos. Ausência de evidência clínica de quadro infeccioso e/ou inflamatório por no mínimo 4 semanas antes do estudo. Os critérios de exclusão são: Pacientes que não preencherem os critérios de inclusão. Doença hepática crônica. Doença infecciosa crônica. Câncer ou doenças imunológicas. Hospitalização e / ou procedimentos cirúrgicos nas 4 últimas semanas que antecedem o estudo. Gestação ou suspeita de gestação (definida como qualquer atraso menstrual).

Após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os sujeitos de pesquisa terão suas amostras sanguíneas colhidas, em jejum; em três ocasiões distintas (na primeira visita; um mês após a visita inicial e dois meses após a visita inicial). Na primeira coleta sanguínea, será realizada extração de material para análise genética.

Todos os participantes realizarão, na primeira visita, avaliação médica e nutricional. Na primeira visita será realizada, também, a tomografia computadorizada sem contraste, para análise do escore de cálcio.

Todos os pacientes incluídos no estudo serão acompanhados por um período de cinco anos a partir da data de inclusão com vistas à avaliação da sobrevida e da ocorrência de eventos adversos (internações, início de terapia dialítica).

A maior importância do presente estudo está no pioneirismo da construção de um importante banco de dados de pacientes com doença renal crônica, a partir do qual se irá tentar reproduzir os achados da importante associação entre má-nutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes com DRC. Segundo o protocolo, este será um passo primordial para que possamos passar a desenvolver publicações científicas de nível internacional. Espera-se que o estudo será pioneiro na correlação em determinar a associação entre marcadores inflamatórios e nutricionais com a tomografia computadorizada para escore de

Cont. Parecer CONEP nº 571/2010

cálcio coronariano. Esta informação terá grande impacto na estratificação do risco cardiovascular em pacientes com DRC; e, por conseguinte, na adoção de estratégias que visem reduzir a morbimortalidade cardiovascular desta população. Somando-se a isto, o estabelecimento de colaboração, a nível nacional entre o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e a Universidade Federal de São Paulo; e a nível internacional com o Instituto Karolinska, trará um grande impulso científico às Instituições envolvidas; resultando provavelmente em publicações de alto impacto no meio médico.

Local de realização

Trata-se de um projeto nacional e unicêntrico, e também possui cooperação estrangeira (Instituto Karolinska – Suécia, para dosagem de marcadores inflamatórios em material biológico que será enviado àquele serviço).

Os exames laboratoriais serão realizados, em parte, no Laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Será formado um banco de materiais biológicos (sangue e urina), os quais ficarão armazenados em freezers a - 80°C para serem enviados ao Instituto Karolinska (*Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology - Estocolmo / Suécia*) onde serão realizados os demais exames do protocolo.

No Brasil serão 1000 participantes no centro em tela.

Foi apresentada “Declaração de infra-estrutura da instituição” (páginas 51-52 e 62-68, numeração do CEP) em que demonstra estar qualificada para condução do estudo.

Apresentação do protocolo

Foi anexado ao protocolo: endereço do currículo *lattes* do pesquisador principal (página 53, numeração do CEP) e *curriculum vitae* do mesmo (páginas 55-61, numeração do CEP).

No orçamento financeiro (página 45, numeração do CEP) o valor total é de R\$ 13.301,70. O presente projeto de pesquisa será inicialmente financiado com recursos internos da Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Contudo, será também submetido às agências fomentadoras de pesquisa estaduais e federais para obtenção de financiamento. As despesas com transporte de material biológico para a Suécia, bem com as dosagens de determinados marcadores (marcadores inflamatórios, adipocinas, inibidores da calcificação vascular, marcadores de stress oxidativo e disfunção vascular) e a análise genética serão custeadas pelo Instituto Karolinska (*Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology* (página 30, numeração do CEP)).

No Cronograma do estudo, sua duração está prevista em 7 anos, iniciando em 2010 e finalizando em 2016 (página 30, numeração do CEP). Na Declaração de recrutamento, consta que o estudo se iniciará em janeiro de 2010. O período de inclusão será de 2 anos com acompanhamento do sujeito de pesquisa por 5 anos.

Foi anexado ao protocolo o Instrumentos para coleta de dados (páginas 40-41, numeração do CEP).

Na “Declaração de propriedade das informações” (página 46, numeração do CEP) o pesquisador declara que está de acordo com o delineamento do projeto e que o cumprirá. E ainda declara que irá manter em arquivo as fichas correspondentes a cada paciente incluído na pesquisa, respeitando a confidencialidade e sigilo, durante o período de 1 ano após o término do estudo. Os resultados serão tornados públicos sejam eles favoráveis ou não (página 47, numeração do CEP). Declara dentre outras que irá conduzir o estudo de acordo com legislação nacional em particular a Resolução CNS 196/96 (página 48, numeração do CEP).

O TCLE foi redigido em 04 laudas (páginas 36-39, numeração do CEP).

Cont. Parecer CONEP nº 671/2010

Considerações sobre a análise das respostas ao Parecer CONEP Nº 179/2010, relativo ao projeto de pesquisa em questão:

1. Considerando a formação de biorrepositório para esse estudo, torna-se necessário e indispensável que se esclareça se o material resultante será armazenado em um biobanco para usos futuros. Em caso afirmativo, todos os itens da Resolução CNS 347/2005 devem ser observados, inclusive, incluindo-se tais informações no TCLE.

Resposta: "Com relação ao envio das amostras de material biológico para o exterior, tendo em vista o interesse de nossa Seção em manter o vínculo científico com uma instituição de excelência como o Karolinska Institutet, gostaríamos de esclarecer que o mesmo será custeado a partir de recursos próprios da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, conforme declaração em anexo. No projeto do estudo, item 6. Financiamento, segundo parágrafo, encontra-se em destaque a alteração do texto como a explicitação acerca da responsabilidade sobre o custeio do envio do material biológico".

Análise: Assegura obediência a Resolução 340/04 e discrimina os itens destacados desta Resolução no TCLE. Pendência **atendida**.

2. No projeto de pesquisa consta a seguinte afirmativa: "*Todos os participantes realizarão, na primeira visita, avaliação médica (que incluirá anamnese detalhada, exame físico e determinação dos níveis pressóricos) e nutricional (a qual deverá ser realizada em parceria com o serviço de nutrição em nefrologia da Universidade Federal de São Paulo)*". Solicita-se anexar declaração de aceitação por parte do referido serviço de nutrição (ver Resolução CNS 196/96 – item VI.2.f).

Resposta: "a referida avaliação nutricional será, agora, realizada pelo Serviço de Nutrição do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; sendo responsável por tal avaliação a nutricionista Fernanda Casullo Amparo, conforme declaração de aceitação da mesma, em anexo. Ressaltamos que tal alteração pode ser encontrada em destaque no Projeto de estudo, item 4.2 Protocolo de Estudo, no segundo parágrafo".

Análise: Apresenta declaração da Nutricionista Fernanda Consuelo Amparo como nutricionista responsável pelos pacientes do estudo. Pendência **atendida**.

3. Na carta informando o interesse no projeto (páginas 43-44, numeração do CEP) o professor Bengt Lindholm informa que "*Apesar do Instituto Karolinska não fornecer nenhum suporte financeiro para o referido projeto, nós estamos disposto a colaborar sob a forma de dosagem de alguns dos biomarcadores listados, assim como a realização da análise genética no material biológico a ser transportado para o nosso serviço*". Contudo, nas páginas 30 e 45 (numeração do CEP) lê-se: "As despesas com transporte de material biológico para a Suécia, bem com as dosagens de determinados marcadores (marcadores inflamatórios, adipocinas, inibidores da calcificação vascular, marcadores de stress oxidativo e disfunção vascular) e a análise genética serão custeadas pelo Instituto Karolinska (Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology)". Solicita-se esclarecer quem custeará, portanto, o envio das amostras ao exterior e a declaração confirmando tal compromisso.

Resposta: "Foram realizadas as alterações solicitadas no Projeto e no TCLE. Em anexo segue a declaração de que toda nova pesquisa a ser feita com o material será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando pertinente, à CONEP; bem como a portaria IDPC – 38, de 08/04/2010 publicada no Diário Oficial do Estado de São Paulo (poder executivo – seção 1, página 31) que regulamenta o armazenamento de Material Biológico Humano para Finalidade de Pesquisa no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia".

Cont. Parecer CONEP nº 671/2010

Análise: Informa que o envio para o exterior será custeada "com recursos próprio da seção de hipertensão e nefrologia" os demais gastos com os marcadores serão garantido pelo Instituto Karolinska. Pendência **atendida**.

4. Apesar de estar prevista a realização de estudo genético, conforme se explicita na página 29, onde se descreve que haverá "*Determinação de Single Nucleotide Polimorphims (SNP's), nos genes codificadores dos marcadores inflamatórios e de calcificação vascular estudados*", não se observa o cumprimento aos itens que regulamentam a análise ética de pesquisas nessa área, previstos pela Resolução CNS 340/2004. Tais esclarecimentos também deverão constar no TCLE. Solicitam-se adequações.

Resposta: "Realizamos as adequações necessárias no Projeto e no TCLE. Em anexo segue a justificativa de Envio do Material biológico para instituição no exterior".

Análise: São descritos no protocolo e no TCLE os esclarecimentos solicitados. Pendência **atendida**.

5. Na página 50, é informado que "*segue em anexo os instrumentos que serão utilizados para coleta de dados da pesquisa*", porém, não foi encontrado tal instrumento - há apenas um questionário sobre dados semiotécnicos. Solicita-se apresentar o documento.

Resposta: "os instrumentos utilizados para a coleta dos dados clínicos serão os questionários de dados semiotécnicos e nutricionais, questionário de avaliação subjetiva global, questionário de depressão de beck e questionário IIEF-5 (os quais seguem em anexo). Os demais dados serão colhidos seguindo-se a rotina do nosso serviço: sangue e urina (material laboratorial padrão), bioimpedância, Handgrip Strength, dobras cutâneas, escore de cálcio. Em anexo encaminhamos os questionários supra-citados, bem como a relação dos materiais usadas para coleta dos demais exames".

Análise: São anexados vários formulários e questionários (Inventário de depressão de Beck, IIEF-5, questionário quanto a avaliação global subjetiva do estado nutricional). Pendência **atendida**.

6. Na página 52, no último parágrafo da Declaração de infra-estrutura da instituição, afirma-se que "... possui local apropriado para armazenamento da medicação do local do estudo...", porém, não há descrição no projeto de nenhuma medicação a ser utilizada neste estudo. Solicita-se esclarecer ou adequar o documento.

Resposta: "Apesar do presente estudo não vislumbrar a utilização de nenhuma medicação, enviamos a declaração de infra-estrutura completa de nossa instituição, a qual contempla também local para armazenamento de medicações".

Análise: Informa que "Apesar de parte do estudo não vislumbrar a utilização de nenhuma medicação, enviamos a declaração de infra-estrutura de nossa instituição, a qual contempla também local para armazenamento de medicamento". Pendência **atendida**.

7. Em relação ao TCLE, observa-se que:

a. Não está claro se há benefícios para os sujeitos da pesquisa em participar do estudo. Solicita-se esclarecer.

Resposta: "Realizamos o esclarecimento quanto aos benefícios para os sujeitos da pesquisa (item 4)".

Análise: São descritos os possíveis benefícios do estudo. Pendência **atendida**.

b. No TCLE, constam as seguintes afirmativas: "*Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas*". "Por fim, realizaremos uma tomografia computadorizada (sem contraste) de sua região torácica, para avaliar a presença de calcificações nas artérias do seu coração. Este é um exame simples e rápido, cuja quantidade necessária de radiação é muito pequena;

Cont. Parecer CONEP nº 671/2010

praticamente não acarretando em riscos para a saúde (havendo contra-indicação apenas em casos de gravidez ou suspeita de gravidez) e ainda consta "*Como os procedimentos utilizados para esta pesquisa não trazem nenhum tipo de risco à saúde*". Conforme o item V da Resolução CNS 196/96, toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade e ainda o risco da pesquisa (item II.8 da Resolução CNS 196/96) é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. Solicita-se esclarecer quais os possíveis riscos em participar da pesquisa em tela e adequar o protocolo e TCLE.

Resposta: "Foram realizadas as alterações no protocolo (item 4.2) e TCLE (item 3)".

Análise: São apresentados os riscos possíveis em se participar do estudo. Pendência **atendida**.

- c. Consta, nesse documento, a seguinte afirmação: "*Como os procedimentos utilizados para esta pesquisa não trazem nenhum tipo de risco à saúde não está prevista nenhuma indenização*". Deve estar disposto que o sujeito tem direito à indenização por danos relacionados à pesquisa, conforme prevê o item IV.1.i da Resolução CNS 196/96. Solicita-se adequação.


Resposta: "Foi realizada a adequação solicitada (item 5)".

Análise: Deixa garantido o direito a indenização se necessário. Pendência **atendida**.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: **Protocolo aprovado.**

Brasília, 01 de outubro de 2010.


Gyselle Saddi Tannous
 Coordenadora da CONEP/CNS/MS

ANEXO D – Confirmação da submissão do Artigo 2

A manuscript number has been assigned: JREN-1966

Journal of Renal Nutrition para mim

22 de mai

Dear Dr. Avesani,

Your submission entitled "Association of sarcopenia with nutritional parameters, clinical condition, quality of life, hospitalization and mortality in elderly on hemodialysis patients: a longitudinal multicenter study" has been assigned the following manuscript number: JREN-1966 and it will enter the peer review process. This process may take up to 5 weeks.

You may check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://www.elsevier.com/locate/jren>.

Your username is: Your username is: cade.avesani@gmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: https://www.elsevier.com/locate/jren/custom_mail_query.asp.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Jentilyn D. Burrows, PhD, RD, CDN
Editor-in-Chief

...

ANEXO E – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro referente ao Artigo 2.



Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Sr2
Comissão de Ética em Pesquisa – COEP
 Rua São Francisco Xavier, 524, bloco E, 3º andar, sala 3018 - Maracanã.
 CEP 20550-900 – Rio de Janeiro, RJ.
 E - mail: etica@uerj.br - Telefone: (21) 2334 2180

PARECER COEP 086/2011

A Comissão de Ética em Pesquisa – COEP, em sua 7ª Reunião Ordinária em 11 de agosto de 2011, analisou o protocolo de pesquisa nº.039.3.2011, segundo as normas éticas vigentes no país para pesquisa envolvendo sujeitos humanos e emite seu parecer.

Projeto de pesquisa: “*A análise do estado nutricional de pacientes idosos com doença renal crônica em tratamento crônico de hemodiálise*”.

Pesquisador Responsável: Carla Maria Avesani

Instituição Responsável: Instituto de Nutrição - UERJ

Área do Conhecimento: 4.00 – Ciências da Saúde – 4.05 Nutrição

Palavras-chave: Doença renal crônica, hemodiálise, estado nutricional, composição corporal e desnutrição energético proteica

Sumário Trata-se de um projeto de pesquisa que pretende “avaliar o estado nutricional de pacientes idosos com doença renal crônica em tratamento crônico de hemodiálise”, a fim de compreender as alterações da composição corporal e o seu impacto na condição nutricional e no gasto energético em repouso dessa população. Esse conhecimento possibilitará o aprimoramento da atenção ao idoso, especialmente no que se refere ao atendimento nutricional. O estado nutricional dos idosos será avaliado por meio de parâmetros antropométricos, de composição corporal, de gasto energético de repouso, de consumo alimentar e de exames laboratoriais. O projeto tem financiamento da FAPERJ (APQ1 – E26/111.653/2010) inclusive para o pagamento das dosagens laboratoriais.

Objetivo geral: Compreender as alterações da composição corporal e o seu impacto na condição nutricional e no gasto energético em repouso dessa população

Considerações Finais: Após debate entre os membros a COEP concluiu que o presente projeto de pesquisa apresenta pertinência científica; clareza e objetividade no que se refere aos objetivos, justificativa e metodologia.

Após o atendimento à solicitação do Parecer COEP nº049/2011, a Comissão deliberou pela **aprovação** do projeto.

Faz-se necessário apresentar Relatório Anual - **previsto para dezembro de 2012**, para cumprir o disposto no item VII. 13.d da RES. 196/96/CNS. Além disso, a COEP deverá ser informada de fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador apresentar justificativa, caso o projeto venha a ser interrompido e/ou os resultados não sejam publicados.

Situação: Projeto Aprovado

Rio de Janeiro, 07 de dezembro de 2011.


Prof. Dra. Célia Caldas

Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa/UERJ
 Mat 32.359-2

ANEXO F - Avaliação Subjetiva Global – 7 pontos empregada no Artigo 1 e no Artigo 2

Avaliação Subjetiva Global – 7 pontos		
Paciente:	Data:	Pesq Id:
HISTÓRIA		
		Pontuação: 1 a 7
PESO / MUDANÇA DE PESO		
1. Peso anterior (kg) _____ (peso seco de 6 meses atrás) Peso atual (kg) _____ (peso seco hoje) Perda de peso / últimos 6 meses _____ (%) / _____ (Kg): perda desde início ou da última ASG.		
2. Mudança de peso nas últimas 2 semanas: _____ Sem mudança _____ Aumento _____ Redução		
INGESTÃO ALIMENTAR Sem mudança (adequada): _____ Sem mudança (inadequada) _____		
1. Mudança: ingestão reduzida: ___ proteína: ___ kcal: ___ tempo observado ___ apenas líquida: ___ líquida hipocalórica: ___ Jejum: ___		
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS		
Sintomas	Frequência	Duração
___ Nenhum	_____	_____
___ Anorexia	_____	_____
___ Náusea	_____	_____
___ Vômito	_____	_____
___ Diarréia	_____	_____
Frequência: Nunca, diariamente, 2 a 3x/semana; 1 a 2 x/semana		
Duração: > 2 semanas / < 2 semanas		
CAPACIDADE FUNCIONAL		
Descrição	Duração	
___ Sem alteração		
___ Com alteração	_____	
___ dificuldade para deambular	_____	
___ dificuldade em realizar atividades (aquelas “normais” ao paciente)	_____	
___ atividade leve	_____	
___ sentado/acamado com pouca ou nenhuma atividade	_____	
___ melhora para realizar atividades	_____	
DOENÇAS E COMORBIDADES RELACIONADAS COM AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS		
Diagnóstico principal: _____ Comorbidades: _____		
Requerimento: Normal: ___ Aumentado: ___ Reduzido: ___		
Estresse metabólico agudo: Nenhum: ___ Baixo: ___ Moderado: ___ Elevado: ___		
EXAME FÍSICO		
___ redução de gordura subcutânea (tríceps, bíceps, peito, abaixo dos olhos)		

<p>Todas áreas: ___ Algumas áreas: ___</p> <p>___ redução de muscular (Têmporas, clavículas, escápulas, costela, quadríceps, panturrilha, joelho e interósseos) Todas áreas: ___ Algumas áreas: ___</p> <p>___ Edema (relacionado à desnutrição/ usar este item para avaliar mudança de peso)</p>	
Pontuação Geral	
<p>Risco muito leve para desnutrição a bem nutrido= 6 a 7 para maioria das categorias ou com melhora continuada ou significativa.</p> <p>Desnutrição Leve a moderada= 3, 4 ou 5. Sem sinais evidentes de desnutrição severa ou de estado nutricional normal.</p> <p>Desnutrição grave= 1 ou 2 na maioria das categorias/ com sinais importantes de desnutrição.</p>	

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao Artigo 1



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA PESQUISA

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio Carlos Cordeiro Silva Júnior.

NÚMERO DO PACIENTE _____

INICIAIS DO PACIENTE _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO TRADICIONAIS, NOVOS E RELACIONADOS À UREMIA COM
 A DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA E A MORBIMORTALIDADE GERAL E
 CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.

1. PESQUISADOR: Antonio Carlos Cordeiro Silva Júnior.
2. CARGO: Médico Nefrologista
3. DIVISÃO: Hipertensão e Nefrologia

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo).

5. DURAÇÃO DA PESQUISA : Sete anos.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia



III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

A doença renal crônica está relacionada ao risco aumentado de mortalidade, principalmente por doenças do coração. Dos fatores envolvidos no aumento do risco cardiovascular em pacientes com doença nos rins, o desenvolvimento de "inflamação" sistêmica e de desnutrição têm grande importância. Nosso estudo tem por objetivo determinar a presença de inflamação e desnutrição; bem como de outros fatores de risco em pacientes com doença nos rins, e avaliar a relação destes fatores com a presença de doença nos vasos do coração e com o risco de outras complicações à saúde.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

O (a) Sr (a) será submetido (a) inicialmente a uma avaliação médica onde será interrogado sobre seu estado de saúde atual e a presença de doenças prévias. Em seguida, realizará um eletrocardiograma e terá os níveis de pressão arterial medidos em ambos os braços (a não ser que tenha alguma contra-indicação para medir a pressão em um dos braços). Após a avaliação médica haverá uma avaliação nutricional, onde serão medidos seu peso, altura, circunferência abdominal e circunferência do quadril; bem como se fará a medição de pregas cutâneas, para avaliar o percentual de tecido adiposo (gordura), além de uma avaliação da "força do seu aperto de mão". O (A) Sr (a) também realizará um exame denominado bioimpedância, os quais servirão para determinar o seu percentual de água e gordura corporal; ressaltamos que estes exames são de realização simples e rápida, não acarretando desconforto algum. Após a avaliação médica e nutricional, o (a) Sr (a) irá realizar a coleta de sangue (aproximadamente 40 ml) em jejum que servirá para a análise dos exames de rotina (hemograma, glicemia, uréia, creatinina, colesterol, ácido úrico, hormônios), além de outros exames mais específicos para análise de "inflamação" e realização de testes genéticos. Colheremos também amostra de urina de 24 horas, além de uma amostra isolada de urina, preferencialmente a primeira da manhã. Parte do sangue e urina coletados serão armazenados em freezers por um período de cinco anos para, no futuro, caso haja necessidade de novas pesquisas, serem reutilizados. Este material será identificado por meio de código, para manter o seu sigilo, contudo, caso necessitemos usá-lo, o senhor (a) será contatado e o mesmo só será utilizado após uma nova autorização de sua parte. O (a) senhor (a) concorda que parte do seu sangue seja armazenado?

Sim, eu concordo () Não, eu não concordo ().

Parte do sangue coletado durante o estudo será utilizado para a realização de análise genética que servirá para avaliar a sua propensão para desenvolver inflamação do organismo e calcificação dos vasos sanguíneos. Ressaltamos que esta informação será sigilosa e sua identificação será feita por meio de códigos. Caso necessitemos fazer nova pesquisa com seu material genético, o senhor (a) será contatado e o mesmo só será utilizado após uma nova autorização de sua parte. O (a) senhor(a) concorda na realização do estudo genético e no armazenamento de parte do material genético coletado?

Sim, eu concordo () Não, eu não concordo ().

Por fim, realizaremos o ecocardiograma (ultrassonografia do coração) e uma tomografia computadorizada (sem contraste) de sua região torácica e abdominal, para avaliar a presença de calcificações nas artérias do seu coração e a quantidade de gordura abdominal. Este é um exame simples e rápido, cuja quantidade



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia



necessária de radiação é muito pequena, havendo contra-indicação apenas em casos de gravidez ou suspeita de gravidez. Os exames de sangue e urina serão repetidos após 1 mês e 2 meses da primeira coleta. O (A) Sr (a) receberá regularmente ligações telefônicas (1 vez por mês) da equipe de pesquisa para saber como está sua saúde.

Caso o Sr (a) deseje ser informado de seus exames, incluindo a avaliação genética, o senhor poderá receber todos os resultados. O (a) senhor(a) deseja receber estes resultados?

Sim, eu desejo () Não, eu não desejo ().

3. Desconfortos e riscos esperados.

Os desconfortos esperados se referem ao fato do senhor ter de se deslocar de sua residência até o Hospital e ter de permanecer em jejum até a coleta dos exames de sangue, além da espera quando no Hospital para a realização dos demais exames previstos no estudo. Outro desconforto está relacionado à punção da veia para coleta de sangue, que poderá acarretar um pouco de dor. Salientamos também que a realização da Tomografia acarreta em certos desconfortos (sala com ar frio, posição desconfortável para realização do exame, ambiente fechado que pode gerar claustrofobia). Os riscos esperados incluem a possibilidade de acidente no seu deslocamento de sua residência até o Hospital, além de acidentes (como queda) dentro do próprio Hospital, ou mesmo além a possibilidade de acidente na realização da punção venosa, acarretando a formação de hematoma e / ou flebite (inflamação da veia) no local da punção. Existem também riscos relacionados à questão psicológica, uma vez que o fato de ser convidado a participar de um estudo pode trazer algum pessimismo quanto ao seu estado de saúde; ou mesmo à questão moral, pelo fato da pessoa estar sendo "estudada".

4. Benefícios que poderão ser obtidos

A partir desta pesquisa poderemos avaliar a prevalência da inflamação, desnutrição e de outros fatores relacionados a um maior risco de complicações para a saúde em nossos pacientes com doença renal. No seu caso específico, o senhor terá acompanhamento com nefrologista e nutricionista, além de realizar exames sofisticados, muitos dos quais não são realizados rotineiramente (como a tomografia que mede a quantidade de cálcio nos vasos do seu coração) e, caso se diagnostique problemas que requeiram tratamento cardiológico e/ ou nefrológico e/ou nutricional específico, o senhor realizará este tratamento no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia



A qualquer momento em que desejar, o (a) Sr. (a), poderá ter esclarecimentos sobre quaisquer dúvidas que venha a ter com relação aos procedimentos aos quais será submetido neste estudo, bem como com relação aos benefícios que possa vir a ter participando da realização do mesmo.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O (a) Sr (a) poderá, a qualquer momento, desistir de participar do estudo, se assim o desejar, sem que sua atitude implique em qualquer mudança no seu acompanhamento médico. Ressaltamos também que senhor pode ter acesso, a qualquer momento, ao resultado de seus exames, bem como aos seus dados genéticos; assim como tem o direito de retirar o seu sangue e/ou DNA do banco de material biológico onde se encontram armazenados.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seu nome não será, em momento nenhum, divulgado; sendo o Sr (a) sempre identificado por meio de códigos. Os seus dados genéticos não poderão ser divulgados nem vão ficar acessíveis a terceiros, notadamente a empregadores, empresas seguradoras e instituições de ensino, e também não serão fornecidos para cruzamento com outros dados armazenados para propósitos judiciais ou outros fins, exceto quando for obtido o seu consentimento.

4. Disponibilidade de assistência no IDPC, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Caso o (a) Sr (a) venha a sofrer qualquer dano à saúde em decorrência da participação neste estudo, terá assistência garantida nas dependências do IDPC.

6. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Como os procedimentos utilizados para esta pesquisa não trazem nenhum tipo de risco à saúde, não está prevista nenhuma indenização.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Em caso de intercorrências durante o estudo o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o responsável pela pesquisa (Dr. Antonio Cordeliro) pelo telefone 50856144 ou diretamente na divisão de Hipertensão e Nefrologia do IDPC.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia



VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

1. Sem observações complementares

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 20__ .

Assinatura do sujeito da pesquisa
 ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
 (carimbo ou nome Legível)

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ referente ao Artigo 2.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você foi selecionado (a) e está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “Análise do estado nutricional de pacientes idosos com doença renal crônica em tratamento crônico de hemodiálise”, e desde já agradecemos.

Esta pesquisa faz parte do Curso de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde do Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Esse projeto tem por objetivo geral avaliar o estado nutricional de pacientes idosos com doença renal crônica em tratamento crônico de hemodiálise; e os seguintes objetivos secundários: descrever a prevalência de desnutrição energético proteica em uma população de pacientes idosos em hemodiálise; comparar o estado nutricional e o gasto energético de repouso de pacientes idosos em hemodiálise com o de indivíduos idosos não renais crônicos; avaliar se marcadores de massa muscular e a gordura corporal total e abdominal de pacientes idosos em hemodiálise difere do de indivíduos idosos não renais crônicos; avaliar se a prevalência de desnutrição energético proteica de pacientes idosos em hemodiálise difere da de indivíduos idosos não renais crônicos; avaliar se avaliação subjetiva global empregada em pacientes com doença renal crônica é capaz de avaliar adequadamente o estado nutricional de pacientes idosos com essa enfermidade, avaliar se o estado nutricional se modifica após 24 meses e avaliar qual marcador nutricional melhor se associa com morbidade e mortalidade. O tempo de duração da pesquisa será de três anos.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em realizar uma avaliação do estado nutricional, a fim de verificar a composição corporal através dos exames de absorciometria de duplo feixe de energia de raio X (DXA); bioimpedância elétrica; aferição de peso corporal; estatura; dobras cutâneas; força de prensão manual; estimativa do gasto energético em repouso através da calorimetria indireta; aplicação de dois formulários diferentes, um a ser realizado por você, denominado de registro alimentar, que deverá conter anotações de toda a sua ingestão alimentar habitual durante 3 dias específicos, e o outro sobre a avaliação subjetiva global que será realizada pelo pesquisador; e coleta de 10ml de sangue, por profissional capacitado, para dosagem de creatinina, uréia, albumina, colesterol total e frações, triglicerídeos e proteína C-reativa. Com exceção do exame de DXA e de calorimetria, essas medidas serão repetidas após 24 meses de sua inclusão no estudo. A pesquisa possibilita

riscos de dimensão física apenas durante o procedimento de punção venosa para a coleta de sangue, onde poderá ocorrer dor no local, vermelhidão, inchaço e hematoma. O sangue colhido poderá ser armazenado por até dois anos para outras análises laboratoriais e após este período o material será descartado em local adequado.

Os exames de avaliação antropométrica e de bioimpedância elétrica serão realizados nas dependências da sua clínica de diálise, após a sessão de hemodiálise. Os exames de avaliação da força de prensão manual, avaliação subjetiva global e avaliação do consumo alimentar, DXA e calorimetria indireta serão realizadas em um dia sem hemodiálise, no Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), localizada na Rua São Francisco Xavier, 524, 12º andar, bloco F, Maracanã. Os exames laboratoriais (dosagem sérica de uréia, creatinina, albumina, colesterol total e frações, triglicerídeos e proteína C-reativa) serão realizados por um laboratório terceirizado na sua própria clínica de diálise. Não haverá ressarcimento dos deslocamentos entre a residência do participante e a clínica de diálise e/ou a UERJ, sendo este de inteira responsabilidade do participante da pesquisa. Será dado a você um laudo contendo o resultado dos exames relacionados ao estado nutricional.

Você, participante, deverá ir a UERJ apenas uma vez, em um dia que não tenha que fazer hemodiálise e necessariamente em jejum para realização da calorimetria indireta. Após esse exame será oferecido um lanche de café e biscoitos para posteriormente ser feito o DXA e demais avaliações listadas acima. As avaliações deverão ser realizadas de segunda a sexta feira, conforme data a ser agendada entre você e o avaliador.

É importante que ao participar desta pesquisa, você saiba que os seguintes aspectos estarão assegurados:

- A garantia do respeito ao anonimato e a confidencialidade das respostas, não sendo, em nenhum momento, divulgado o seu nome;
- Os resultados dos exames poderão ser divulgados na forma de artigos, dissertações e em trabalhos científicos;
- A garantia da participação voluntária, podendo desistir da pesquisa a qualquer momento, sem com isto gerar prejuízos tanto com o pesquisador, quanto com a instituição;
- Serão respeitados os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes dos participantes;
- Recebimento de um laudo contendo os resultados dos exames realizados, além de uma cópia para a clínica de diálise;

- Caso seja verificado algum problema nutricional, será realizada uma notificação ao Nutricionista da clínica de diálise;
- Será assegurado aos participantes da pesquisa o benefício resultante do estudo, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, condições de acompanhamento e produção dos dados;
- Lembramos que o sucesso dessa pesquisa depende da sinceridade de suas respostas e atos;
- Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e e-mail do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Certos de contar com a sua colaboração.

Atenciosamente,

Profª Drª. Carla Maria Avesani

Orientadora – INU/UERJ

CRN-3:

Cel.: (21) _____

E-mail: _____

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Nome:

IDENT. N° _____ CPF N° _____

Caso necessário:

Data ____/____/____

Testemunha

Data ____/____/____

Testemunha

Observação

Caso haja dificuldade de contato com o pesquisador e o orientador, fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro no endereço: Rua São Francisco Xavier, 524, 3º andar, sala 3018, bloco E – Maracanã, Rio de Janeiro – RJ – CEP 20550-900 – tel 2334-2180 - e-mail: etica@uerj.br