

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**HENRIQUE NOVAIS MANSUR**

**Fragilidade na Doença Renal Crônica:  
prevalência e fatores associados**

**Juiz de Fora  
2012**

**HENRIQUE NOVAIS MANSUR**

**FRAGILIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA:  
PREVALÊNCIA E  
FATORES ASSOCIADOS**

**Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde – Área de Concentração em Saúde Brasileira – da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.**

**Orientador:** Prof. Marcus Gomes Bastos

**Juiz de Fora  
2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**HENRIQUE NOVAIS MANSUR**

**FRAGILIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: PREVALÊNCIA E  
FATORES ASSOCIADOS**

Aprovada em 12 de Julho de 2012.

BANCA EXAMINADORA:

---

**Prof. Dr<sup>a</sup> Rosângela Corrêa Dias**  
Universidade Federal de Minas Gerais

---

**Prof. Dr Adriano Luiz Ammirati**  
Universidade Federal de São Paulo

---

**Prof. Dra. Natália Maria Fernandes**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

**Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

**Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## DEDICATÓRIA

Outro dia ouvi a seguinte pergunta: “O que você deseja ao mundo?” A pessoa respondeu: “Amor, amor e amor”. Desculpem-me, mas eu discordo. Eu responderia: “Respeito, respeito e respeito.” Justifico.

O mundo precisa de respeito! Respeito pelas diferenças de opinião, de credo, de raça e de opção sexual. Respeito ao próximo, sendo este um idoso, uma criança ou mesmo um animal. Respeito aos pais por tudo o que fizeram por você. Respeito aos filhos pela responsabilidade que você tem para com eles e pelo o que eles ainda vão te ensinar na vida.

E se alguém me perguntar: “Mas e o amor?” Eu respondo: “Você conhece algum amor verdadeiro que não se origine do respeito?”.

**Justamente por isso que dedico este trabalho à minha esposa Luanda. Pelo respeito e pelo amor que tenho por ela, por tudo que ela representa na minha vida desde que nela entrou e por ter me dado todo o suporte e apoio necessário para a execução e conclusão deste trabalho.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade da vida, através da qual pude buscar a correção dos meus erros e, com isso, a minha evolução.

À minha filha Júlia que, diariamente, mostra-me o que é o verdadeiro sentimento AMOR e me faz uma pessoa cada dia mais feliz e à Thais que, com sua meiguice e alegria peculiar, conquistou-me e me faz nutrir por ela um sentimento paternal.

Aos meus pais, Madalena e Luiz Maurício que, cada um da sua forma, deram-me exemplos de vida fundamentais para minha construção pessoal.

Ao Sr. Aílton e a todos os amigos do Centro Espírita Dr. Frederich Von Stein, pelos dignificantes exemplos e auxílios nos momentos de aflição e de dúvidas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos que, além da imensa contribuição nesse trabalho, ensinou-me muito sobre a área da Saúde e sobre a atenção ao paciente.

Aos grandes amigos Dilson Borges Ribeiro Júnior, Jéferson Macedo Vianna e Vinícius de Oliveira Damasceno pelo exemplo de profissionais, pais de família e amigos que sempre foram.

À Dra. Denise Mafra que, em 2001, apresentou-me à Nefrologia.

Ao professor Paulo Roberto Bassoli (in memoriam) que me introduziu no mundo da Educação Física e Saúde.

Aos colegas e professores do NIEPEN, por dividir comigo momentos incomparáveis de construção do conhecimento.

Agradeço também aos funcionários da Fundação IMEPEN, em especial ao Márcio, Tarsila e Tatiane, por me auxiliar na logística do trabalho.

## RESUMO

A fragilidade é caracterizada por um declínio na reserva fisiológica e se manifesta por perda de peso corporal, massa muscular, força e energia. É comum em idosos, e mais prevalente entre os pacientes com doença renal crônica (DRC), mesmo naqueles em idades mais jovens. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de fragilidade em pacientes com DRC em pré-diálise e os possíveis fatores comuns a ambas as síndromes, como por exemplo, disfunção endotelial, marcadores inflamatórios, acidose metabólica, anemia e baixo nível de vitamina D. Outro objetivo foi desenvolver um método menos subjetivo de avaliação de fragilidade e comparar seu desempenho com outro utilizado em pacientes com DRC, em relação a resultados negativos após um ano de seguimento. Neste estudo, foram avaliados transversalmente 61 pacientes adultos, de ambos os sexos, com DRC entre os estágios 3 e 5, em pré-diálise. O diagnóstico da DRC foi baseado nos critérios propostos pela *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF KDOQI™). A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada a partir da creatinina sérica utilizando a fórmula MDRD. O diagnóstico de fragilidade foi baseado tal como proposto por Johansen et al. (2007), medindo lentidão / fraqueza (SF-36), baixa resistência / exaustão (SF-36), inatividade física e perda de peso involuntária. O critério fraqueza tinha valor de 2 pontos e os demais, 1 ponto. O paciente que obtivesse 3 ou mais pontos, era denominado frágil e os demais, não frágil. Nosso instrumento difere do de Johansen, porque usamos força de preensão manual para avaliação de fraqueza e teste de caminhada de 6 minutos para avaliar a inatividade física. Além dos testes de laboratório, as demais variáveis avaliadas foram proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a função endotelial (avaliada pela vasodilatação fluxo mediada da artéria braquial), a densidade óssea (DXA), a vitamina D (HPLC). A média de idade dos 61 pacientes incluídos neste estudo foi de  $60,5 \pm 11,5$  anos, sendo 41% do sexo feminino e 43,9% brancos. Não houve diferença estatística entre as principais causas de DRC em pacientes frágeis e não frágeis: hipertensão (26,9% vs 31,4%), diabetes mellitus (11,4% vs 18,0%) e glomerulonefrite (20,0% vs 14,8%). A mediana (intervalo interquartil) da creatinina sérica foi de 2,3 (1,7-3,5) mg/dL e da TFG foi de 23 (16-39) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. A síndrome da fragilidade foi diagnosticada em 42,6% dos pacientes. Embora os pacientes frágeis fossem mais velhos ( $p = 0,0009$ ), 30,8% eram menores de 60 anos. Os pacientes frágeis eram mais propensos a ser mulher ( $p = 0,02$ ), tinham maior massa gorda ( $p = 0,05$ ), mais osteoporose ( $p = 0,01$ ), maior PTH ( $p = 0,02$ ), baixo índice de saturação da transferrina ( $p = 0,02$ ) e mais disfunção endotelial ( $p = 0,05$ ). O constructo da fragilidade se correlacionou positivamente com a idade ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,05$ ), massa gorda ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ) e PTH ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,01$ ), e negativamente com a disfunção endotelial ( $r = -0,367$ ,  $p = 0,004$ ). Na análise de regressão, o sexo feminino (OR: 11,3; IC 95% 2,3 - 55,6), a idade acima de 60 anos (OR: 4,0; IC 95% 1,0 - 16,2), a obesidade (OR: 6,6; IC 95% 1,1 - 36,7) e a disfunção endotelial (OR: 3,8; IC 95% 1,0 - 14,8) foram associados a um maior risco de fragilidade. Houve um acordo de 67% entre os critérios na identificação de pacientes frágeis. No entanto, ao comparar os dois instrumentos de avaliação de fragilidade, o nosso método foi melhor associado aos desfechos negativos. A fragilidade é frequente e precoce em pacientes com DRC em pré-diálise e se associa com resultados negativos. Distúrbio mineral ósseo e disfunção endotelial parecem ser potenciais mecanismos que associam a DRC e a fragilidade.

**Palavras-chave:** Fragilidade, Idosos, Doença Renal Crônica.

## ABSTRACT

Frailty is characterized by a decline in physiological reserves and is manifested by losses of body weight, muscle mass, strength, and energy. It is common in the elderly, and more prevalent among patients with chronic kidney disease (CKD), even in those at younger ages. The aim of this study was to assess the prevalence of frailty in patients with CKD not yet on dialysis and the possible factors common to both syndromes, for example, endothelial dysfunction, inflammatory markers, metabolic acidosis, anemia, and low level of vitamin D. We also aimed to develop a less subjective method of assessment of frailty and compare its performance with another used in patients with CKD, regarding to negative outcomes after one year of follow-up. In this study, we evaluated cross-sectionally 61 adult patients of both sexes with CKD stages 3 to 5 not yet in dialysis. The diagnosis of CKD was based on the criteria proposed by the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI™). The glomerular filtration rate (GFR) was estimated from serum creatinine using the MDRD formula. The diagnosis of frailty was based as proposed by Johansen et al. (2007), measuring slowness/weakness (SF-36), poor endurance/ exhaustion (SF-36), physical inactivity, and unintentional weight loss. A total of 5 points was possible, with 2 points for weakness and slowness and 1 point for each of the other criteria. Patients scoring  $\geq 3$  were defined as frail. Our instrument differed from Johansen's since we use handgrip for assessment of weakness and 6 minutes walking test to assess physical inactivity. The patients were divided in not frail (NF) and frail (F). Besides the lab tests, the other variables assessed were C reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), endothelial function (assessed by brachial artery flow-mediated vasodilatation), bone density (DXA), vitamin D (HPLC). The mean age of the 61 patients included in this study was  $60,5 \pm 11,5$  years old, 41 % were female, and 43,9% were white. There was no statistical difference between the main causes of CKD in frail and not frail patients: hypertension (26.9% vs. 31.4%), diabetes mellitus (11.4% vs. 18.0%), and glomerulonephritis (20.0% vs. 14.8%). The median (interquartil interval) serum creatinine was 2,3 (1,7-3,5) mg/dL, the GFR was 23 (16-39) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The frailty syndrome was diagnosed in 42.6% of the patients. Although the frail patients were older ( $p= 0.0009$ ), 30.8% were younger than 60 years. The frailty patients were more likely to be women ( $p= 0.02$ ), had higher fat mass ( $p= 0.05$ ), more osteoporosis ( $p= 0.01$ ), higher PTH ( $p= 0.02$ ), lower transferrin saturation ratio ( $p= 0.02$ ) and more endothelial dysfunction ( $p= 0.05$ ). The construct of frailty correlated positively with age ( $r= 0,25$ ,  $p= 0.05$ ), fat mass ( $r= 0.25$ ,  $p= 0.04$ ) and PTH ( $r= 0.30$ ,  $p= 0.01$ ), and negatively with endothelial dysfunction ( $r= -0.367$ ,  $p= 0.004$ ). In the regression analysis, female sex (OR: 11,3; IC 95% 2,3 - 55,6), age >60 years (OR: 4,0; IC 95% 1,0 - 16,2), obesity (OR: 6,6; IC 95% 1,1 - 36,7), and endothelial dysfunction (OR: 3,8; IC 95% 1,0 - 14,8) correlated with the frail phenotype. There was a 67% agreement of both criteria in identifying frail patients. However, when comparing both instruments of assessment of frailty, ours correlated better with negative outcomes. Frailty is frequent and early in CKD patients not yet in dialysis, and associates with negative outcomes. Bone mineral disorders, endothelial dysfunction seems to be potential mechanisms underlying the CKD and frailty.

Key-Words: Frailty, Ageing, Chronic Kidney Disease

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AVD'S</b>	Atividades da Vida Diária
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DP</b>	Diálise Peritoneal
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>DXA</b>	Absorciometria de Raios X de Dupla Energia
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>FIBRA</b>	Fragilidade em Idosos Brasileiros
<b>GNC</b>	Glomerulonefrite Crônica
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HD</b>	Hemodiálise
<b>HG</b>	Hand Grip
<b>IL- 6</b>	Interleucina – 6
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease Study
<b>NKF</b>	National Kidney Foundation
<b>PCR-us</b>	Proteína C-Reativa Ultra Sensível
<b>SF-36</b>	Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey
<b>SABE</b>	Saúde, Bem Estar e Envelhecimento
<b>TC6M</b>	Teste de Caminhada de Seis Minutos
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>TNF-alfa</b>	Fator de Necrose Tumoral – alfa
<b>TRS</b>	Terapia Renal Substitutiva
<b>USRDS</b>	United States Renal Data Systems
<b>VDFM</b>	Vasodilatação Fluxo Mediada

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	HIPÓTESE.....	12
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1.	Doença Renal Crônica.....	13
3.2.	Complicações da Doença Renal Crônica.....	15
3.3.	Fragilidade.....	17
3.4.	Instrumentos de avaliação da fragilidade.....	21
3.5.	Fragilidade na Doença Renal Crônica.....	25
4.	OBJETIVOS.....	31
4.1.	Objetivos Gerais.....	31
4.2.	Objetivos Específicos.....	31
5.	PACIENTES E MÉTODOS.....	32
5.1.	Desenho do Estudo	32
5.2.	Amostra.....	33
5.3.	Critérios de inclusão e não inclusão.....	33
5.3.1.	Critérios de inclusão.....	33
5.3.2.	Critérios de não inclusão.....	33
5.4.	Avaliações.....	34
6.	ESTATÍSTICA.....	44
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
7.1.	Artigo 1.....	46
7.2.	Artigo 2.....	58
7.3.	Artigo 3.....	78
7.4.	Artigo 4.....	101
7.5.	Demais resultados.....	115
8.	Implicações Clínicas.....	118
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
	ANEXOS	
	Anexo 1.....	127
	Anexo 2.....	129
	Anexo 3.....	132
	Anexo 4 .....	134

## 1. INTRODUÇÃO

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que, em 2000, havia aproximadamente 12 milhões de idosos no Brasil. Já em 2010, os idosos somavam mais de 20 milhões de pessoas (IBGE, 2011). Estes números demonstram claramente o envelhecimento da população brasileira.

Dentre os problemas associados à idade avançada, podemos citar a fragilidade que, segundo Rockwood et al. (1999), é fator de risco para mortalidade, institucionalização, hospitalização e quedas. Além disso, o declínio funcional ocasionado pela idade, normalmente leva ao isolamento social do idoso, acarretando problemas psicológicos como ansiedade e depressão, o que contribui para o sedentarismo, agravando mais o quadro de declínio funcional ou mesmo de fragilidade (ROCKWOOD et al., 1999)

Fragilidade é uma síndrome multidimensional de perdas de reservas fisiológicas que levam o indivíduo à vulnerabilidade (ROCKWOOD et al., 2005), caracterizada por perda de peso, fraqueza, exaustão, baixa velocidade de caminhada e baixos níveis de atividade física (FRIED et al., 2001).

A observação dos níveis séricos aumentados de citocinas inflamatórias em pacientes frágeis e em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), tem levado alguns autores a sugerirem um elo causal entre estas duas condições clínicas (WALSTON et al., 2002; SHILIPAK et al., 2003).

A DRC consiste em anormalidades estruturais e/ou funcionais dos rins em um período igual ou superior a 3 meses (*The National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002 – NKF KDOQI™*), podendo haver alterações físicas, sociais e emocionais. Dentre as alterações físicas, a DRC traz conseqüências cardiovasculares, metabólicas e osteomioarticulares.

Das alterações cardiovasculares, a disfunção endotelial é comum na DRC, elevando a morbi-mortalidade destes pacientes por, dentre outros motivos, aumentar a sobrecarga ventricular, promovendo hipertrofia ventricular e redução da perfusão coronária (KOSH et al., 2001).

As alterações osteomioarticulares são uma das causas da perda funcional do paciente, comprometendo sua aptidão cardiorrespiratória, força, flexibilidade e equilíbrio (MEDEIROS e MEYER, 2001). Dentre as alterações osteomioarticulares comuns aos pacientes com DRC, podemos citar o distúrbio mineral ósseo e a perda de massa e de força muscular que implicam, diretamente, na fragilidade do paciente.

Assim, inúmeros estudos têm sido realizados para identificar a prevalência de fragilidade na população e os fatores de risco associados. Dentre esses, no Brasil, há a Rede FIBRA (Fragilidade do Idoso Brasileiro). Porém, mediante a gravidade do problema, são poucas as pesquisas avaliando a Fragilidade na DRC.

Observa-se também uma lacuna significativa quando se relaciona a fragilidade aos estágios pré-dialíticos da DRC. Estas observações constituem o racional de estudar a prevalência de fragilidade e seus determinantes nos pacientes com DRC pré-dialítica.

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a prevalência e os possíveis determinantes de fragilidade em pacientes com DRC e o impacto dessa associação na qualidade de vida e nos desfechos clínicos “duros”.

## **2. HIPÓTESE**

A hipótese desse estudo é que pacientes com Doença Renal Crônica em estágios pré-dialíticos, do nosso serviço, possuem elevados níveis de citocinas inflamatórias, hipovitaminose D, anemia, acidose metabólica, diminuição da capacidade funcional e maior disfunção endotelial, predispondo-os a alta prevalência de fragilidade.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC consiste em anormalidades estruturais e/ou funcionais dos rins em um período igual ou superior a 3 meses (NKF, KDOQI™). O prejuízo na função renal gera comprometimento em todo o organismo do paciente podendo haver alterações físicas que, conseqüentemente, acarretam problemas sociais e emocionais.

A própria NKF, em 2002, baseando-se na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), classificou a DRC em estágios, de 1 a 5. Porém, em reunião de consenso NKF KDOQI™ e KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (ECKARDT et al., 2009) sugeriram uma subdivisão do Estágio 3 da DRC em 3A e 3B, conforme definição na tabela 1.

Tabela 1: Estadiamento da DRC (NKF, 2002), atualizado por Eckardt et al. (2009)

Estágio	Descrição	TFG (mL/min//1,73m <sup>2</sup> )
1	Lesão renal com FG normal ou aumentado	≥ 90
2	Lesão renal com leve diminuição da TFG	60 – 89
3A	Lesão renal com moderada diminuição da TFG	45 – 59
3B	Lesão renal com moderada diminuição da TFG	30 – 44
4	Lesão renal com acentuada diminuição da TFG	15 – 29
5	Falência renal funcional ou em TRS	<15

Sesso et al. (2011), ao avaliar o Censo dos Centros Brasileiros de Diálise, estimaram 92.091 pacientes realizando Terapia Renal Substitutiva (TRS). Nas 310 unidades de Diálise consultadas, os pacientes com idade superior a 65 anos, representaram 30,7%.

Os autores ainda afirmam que as estimativas das taxas de prevalência e de incidência de DRC, em tratamento dialítico, foram de 468 e 141 pacientes por milhão da população, respectivamente.

Retardar as complicações da DRC e combater suas comorbidades são medidas fundamentais para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Apesar de não termos dados epidemiológicos para determinar o número de brasileiros em estágios pré-dialíticos, Bastos et al. (2009) observaram que 9,6% da população de 24.248 adultos, avaliados entre os anos de 2004 e 2005 em um laboratório de análises clínicas de Juiz de Fora, apresentaram TFG  $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

### 3.2. COMPLICAÇÕES DA DRC

A DRC é um importante preditor de inúmeras doenças e de mortalidade (HOSTETTER, 2004; FORLEY, PERFER e SARNAK, 1998). Dentre as principais patologias relacionadas à DRC, encontram-se as doenças cardiovasculares, as doenças metabólicas e as doenças osteomioarticulares.

Pacientes com DRC têm, reconhecidamente, reduzida qualidade de vida (CHAN et al, 2009; BAKEWALL et al., 2002), reduzida função cognitiva (YAFFE et al., 2010; MURRAY et al., 2006) e física (ODDEN, SHILIPAK E TARGER, 2009; LIN e CURHAN, 2008). Além disso, a DRC por si é uma importante comorbidade, principalmente para indivíduos idosos (FRIED, 2006). A idade, associada à hipovitaminose D, ao aumento de paratormônio (PTH) e à acidose metabólica, que também são complicações frequentes da DRC, aumentam o risco de queda e, conseqüentemente, de hospitalizações (ALEM et al., 2000; NKF, 2003 e STEHMAN-BREEN, 2004).

Quanto à fragilidade na DRC, os estudos existentes apontam para uma alta prevalência desta e uma forte associação com idade avançada e gênero feminino. No primeiro estudo sobre fragilidade na DRC, Shillipak et al. (2004), encontraram 15% de fragilidade na população com DRC comparado àqueles sem DRC, sendo mais prevalente em mulheres negras (34%) do que em mulheres brancas (20%) e em homens negros (14%) do que em brancos (10%), na avaliação de 5808 idosos de 4 clínicas de saúde nos EUA.

Já Johansen et al. (2007), em um estudo com 2275 pacientes em diálise, verificaram que 67,7% dos pacientes eram frágeis, sendo a idade avançada e o gênero feminino também fortemente associados à fragilidade. Porém, um novo achado deste estudo foi que a fragilidade também foi prevalente em pacientes mais jovens (44,4% em pacientes com menos de 40 anos e 61,1% naqueles entre 41 e 50 anos), além de associar-se negativamente com a sobrevida.

Em um outro estudo em pacientes com DRC, Wilhelm-Leen et al. (2009) avaliaram a presença de fragilidade em 10.256 sujeitos do estudo NHANES III, configurando um estudo representativo da população americana. Na população geral do estudo, a prevalência de fragilidade foi de 2,8%. Outro dado importante encontrado pelos autores foi que a fragilidade esteve associada à piora da função renal. Nos estágios 1 e 2 da DRC, 5,94% dos pacientes eram frágeis. Daqueles que estavam no

estágio 3A, 10,74% foram diagnosticados como frágeis e 20,9% dos pacientes nos estágios 3B, 4 e 5 também eram frágeis.

Pacientes com DRC em TRS apresentam risco de fratura 3 a 4 vezes maior do que a população em geral (KUTNER, 2008), o que pode ser agravado pela fragilidade, pois os sujeitos frágeis possuem até 2,5 vezes mais chances de queda, perda da mobilidade, redução das Atividades da Vida Diária (AVD's), institucionalização e morte (FRIED et al., 2001).

Porém, apesar dos avanços tecnológicos e científicos da medicina, os pacientes ainda permanecem limitados fisicamente com impacto negativo na saúde geral, na qualidade de vida e nos desfechos adversos, como hospitalização e mortalidade (PAINTER, 2005). Devido à debilidade causada pelo avanço da DRC, os doentes renais tornam-se ainda mais sedentários, o que agrava a sarcopenia, a atrofia muscular e reduz a capacidade cardiorespiratória, interferindo drasticamente na qualidade de vida (JOHANSEN, 2004).

### 3.3. FRAGILIDADE

A fragilidade representa uma importante área investigativa da Geriatria e Gerontologia para descrever indivíduos que perdem reserva funcional e habilidade de responder a estímulos estressores. Este estado está entre o ideal de saúde e o declínio para a dependência e o óbito (HAMERMAN, 1999).

Avaliando a população idosa americana, Fried et al. (2001) identificaram 6,9% da população sendo frágil e 47% sendo pré-frágil. Dos sujeitos frágeis, após 84 meses de acompanhamento, 43% foram a óbito, contra 23% dos pré-frágeis e 12% dos não-frágeis.

Woods et al. (2005), através da coorte denominada *Women's Health Initiative Observational Study*, verificaram a incidência de fragilidade de 16,3% em mulheres acima dos 65 anos. Já Wilson (2004) encontrou a prevalência de fragilidade de 20% em octogenários e Walston et al. (2002) encontraram 32% de idosas nonagenárias frágeis.

No Brasil, o projeto multicêntrico denominado "Rede FIBRA – Fragilidade em Idosos Brasileiros", coordenado pela Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Universidade Federal de Minas Gerais e Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, acompanha aproximadamente 8 mil idosos. Porém, até o momento, não houve divulgação científica completa dos dados.

Contudo, alguns estudos regionais desse projeto foram publicados sobre a fragilidade no Brasil. Da Silva, De Sousa e D'elboux (2011) avaliaram a relação entre Incontinência Urinária (IU) e fragilidade em idosos de Campinas. Através de amostragem por conveniência e da utilização de critérios adaptados de Fried et al. (2001), encontraram prevalência de 59% de idosos frágeis.

Sousa et al. (2012), avaliaram 391 idosos do Nordeste Brasileiro e encontraram a prevalência de 17,1%, pelo critério de Fried et al. (2001). Além disso, verificaram que a fragilidade esteve associada com idade avançada, presença de comorbidades, atividades básicas e intermediárias da vida diária e auto-percepção da saúde.

Já Miguel et al. (2012), avaliaram a fragilidade de idosos com osteoartrite, também pelo critério de Fried et al. (2001) e encontraram 22,4% de frágeis, situação associada a um maior uso de medicamentos, à obesidade, à depressão, à pior autoeficácia para quedas e à pior função física.

Um outro estudo multicêntrico internacional, denominando Projeto SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento), foi realizado no Brasil, no município de São Paulo e avaliou 2.143 idosos. Os resultados deste projeto demonstram que 16% dos idosos eram frágeis, sendo a fragilidade mais prevalente em mulheres e em idosos com mais de 75 anos (PANES, 2010).

O conceito de fragilidade é multidimensional e reflete o declínio da saúde encontrado em idosos, resultando em um aumento do risco de incapacidade, institucionalização e hospitalização (FRIED et al., 2004).

Fried et al. (2004) definem fragilidade como estado de alta vulnerabilidade e efeitos adversos à saúde, incluindo dependência física, instabilidade, quedas, necessidade de cuidados duradouros e mortalidade, sendo os marcadores mais comuns de fragilidade, a perda de massa magra e de força muscular, exaustão, pouca atividade física e baixo desempenho na caminhada.

Dos marcadores de fragilidade, alguns se apresentam mais precoces do que outros na progressão deste fenótipo. Xue et al. (2008) verificaram, em um estudo longitudinal em idosas saudáveis, que a perda da força muscular (fraqueza) é o marcador de fragilidade mais precoce. Assim, avaliar e estimular precocemente a força muscular é fundamental para que a fragilidade não evolua. No entanto, os autores verificaram que a perda de peso e a exaustão são os marcadores mais rápidos de progressão para a fragilidade.

Os mecanismos que levam à fragilidade são medicação, mudanças relacionadas à idade como sarcopenia e osteopenia, obesidade, anorexia, tabagismo, depressão, alcoolismo, inatividade física, isolamento social e doenças crônicas (WILSON, 2004 e WOODS et al., 2005).

Contudo, autores como Walston (2004) complementam que a fragilidade também é causada em níveis moleculares e genéticos como problemas relacionados ao stress oxidativo, encurtamento de telômeros e mudanças na expressão gênica que podem levar a uma desregulação inflamatória e neuroendócrina.

Wu et al. (2009), ao tentar relacionar fragilidade e estresse oxidativo, encontrou que o fenótipo de fragilidade correlacionou-se com 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina. Mesmo após inúmeros ajustes, houve uma razão de chance de 1.92 (IC 95%= 1,07-3,47) de o sujeito ter fragilidade, se seus níveis deste marcador fossem superiores a 2,2 ng/mL.

Uma das causas da fragilidade na população em geral deve-se à presença de citocinas pró-inflamatórias relacionadas aos processos fisiológicos do envelhecimento.<sup>1</sup> Dentre elas, algumas das mais relatadas na literatura são a proteína C-reativa (PCR-us), a interleucina-1 (IL-1) e 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Walston et al.<sup>5</sup>, avaliando a relação das citocinas com fragilidade em 4735 sujeitos do *Cardiovascular Health Study*, identificaram uma associação entre o aumento de PCR-us e o risco de ser frágil, mesmo após ajustamento para as doenças cardiovasculares e a diabetes. Isso se deve, provavelmente, pela relação entre PCR-us e a diminuição da funcionalidade e o aumento da mortalidade, além de diminuição da cognição por impor “barreiras” ao fluxo sanguíneo cerebral.

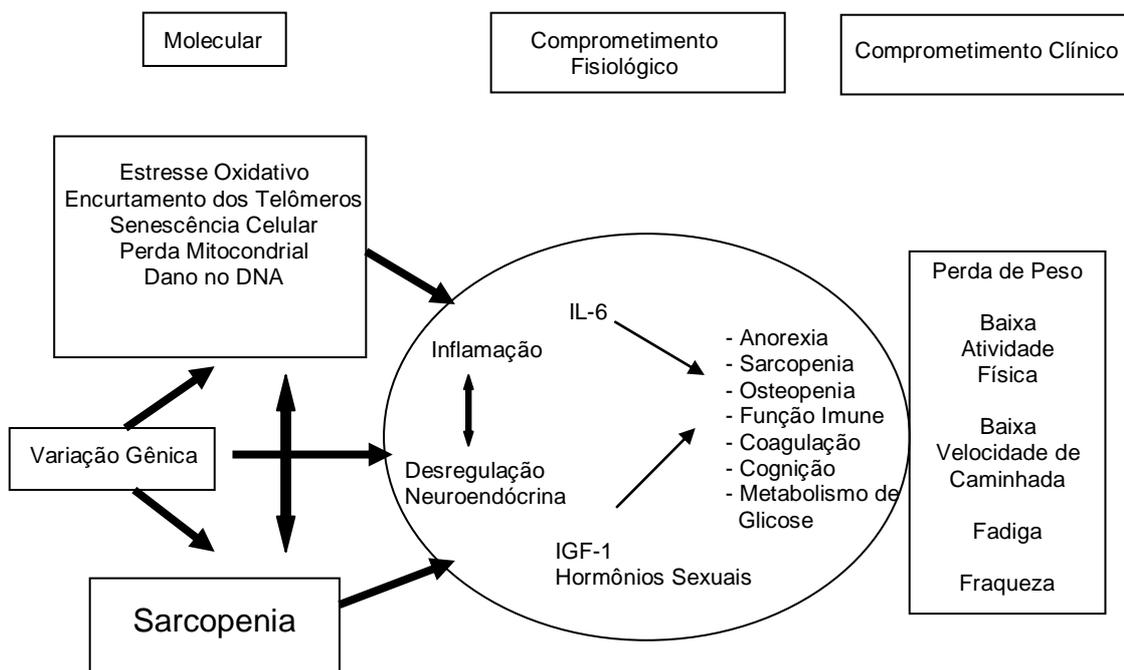
A IL-6, chamada também de citocina geriátrica, ativa a função osteoclástica e a reabsorção óssea e reduz a massa muscular.

Já o TNF- $\alpha$  pode levar à anorexia – comum na DRC e em idosos – e à lipólise. A anorexia pode agravar o quadro de ingesta protéica e, conseqüentemente, associar-se à fragilidade, por ativar a via ubiquitina-proteossoma, resultando em proteólise, e por produzir um quadro de resistência insulínica, dificultando o ganho de massa muscular, em decorrência de este ser um hormônio anabólico protéico.

Em uma tentativa de melhor entender as vias biológicas da fragilidade, Ho et al. (2011), avaliaram o genótipo de 349 idosos e encontraram que a maioria dos polimorfismos mais frequentes estavam relacionados à apoptose celular.

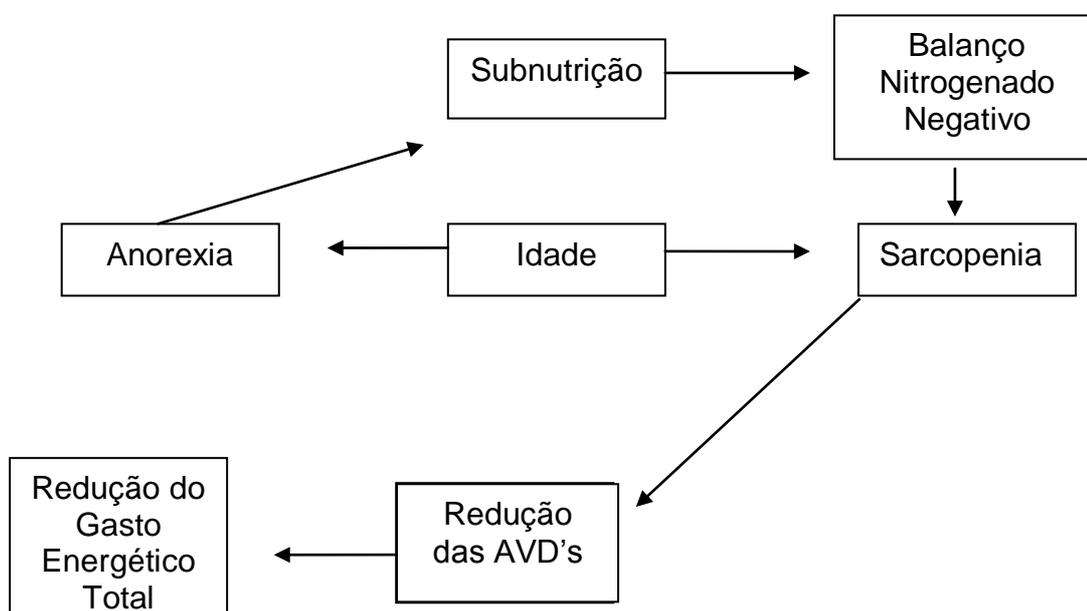
Da Conferência Nacional sobre Fragilidade em Idosos da Sociedade Americana de Geriatria e do Instituto Nacional de Pesquisa da Idade, realizada em 2006, foi produzido um trabalho por Walston et al. (2006) resumindo o encontro. Neste, os autores propõem as prováveis vias moleculares, fisiológicas e clínicas da fragilidade.

Figura 1: Vias moleculares, fisiológicas e clínicas da Fragilidade (Walston, 2006).



Sintetizando as possíveis causas dos sinais e sintomas da fragilidade, apresentamos na figura abaixo, uma adaptação do ciclo da fragilidade proposto por Fried et al. (2001).

Figura 2: Ciclo das causas da Fragilidade adaptado de Fried et al. (2001)



### 3.4. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA FRAGILIDADE

O conceito de fragilidade sempre foi de difícil explicação devido à inexistência de um “padrão ouro” para diagnóstico e a presença de inúmeros protocolos que avaliam a fragilidade, o que dificulta a comparação dos diversos estudos realizados sobre o tema.

Fried et al. (2001) desenvolveram um dos protocolos de avaliação da fragilidade mais aceitos atualmente na literatura. Neste protocolo, os elementos para definição da fragilidade eram a perda de peso, exaustão, fraqueza muscular, baixa velocidade de caminhada e baixo nível de atividade física. Quando o sujeito apresentava 3 ou mais destes critérios, instituía-se o “fenótipo de fragilidade”. Quando apresentasse 1 ou 2 critérios, os sujeitos eram denominados “pré-frágeis” e aqueles sem nenhum critério, “não-frágeis”.

Outras formas de avaliação da fragilidade foram desenvolvidas. Woods et al. (2005) utilizaram os mesmos critérios de Fried et al. (2001), porém, com instrumentos diferentes e, segundo os autores, clinicamente mais viáveis (Tabela 2).

Rockwood et al. (2005) criaram o índice de fragilidade. Este índice é uma escala baseada em 70 pontos referentes a inúmeras dificuldades, como por exemplo, atividades da vida diária, comorbidades, quedas, déficit de memória, histórico familiar, entre outras. O índice de fragilidade é categorizado de 1 a 7 pontos, sendo 1 referente a robusto e 7 a muito frágil. Comparado com o fenótipo de fragilidade de Fried et al. (2001), o índice de fragilidade foi mais sensível para predizer desfechos negativos na saúde devido à sua escala mais refinada e sua robustez clínica (ROCKWOOD, ANDREW e MITNITSKI, 2007). Todavia, o índice de fragilidade é pouco viável clinicamente, devido à sua grande extensão e ao tempo para avaliação.

Uma outra escala de avaliação da fragilidade, denominada Escala de Fragilidade de Edmonton, foi validada por Rolfson et al. (2006) e adaptada e validada também em idosos brasileiros por Fabrício-Wehbe et al. (2009). Esta escala foi considerada confiável e viável para uso clínico. Os autores acreditam ser uma escala mais abrangente, visto que avalia e considera a cognição, o humor e o suporte social como indicadores de fragilidade nos idosos.

Uma forma de avaliação subjetiva da fragilidade foi desenvolvida e validada por Nunes (2011). No projeto SABE, citado anteriormente, o autor comparou os resultados dos testes físicos que prediziam a fragilidade com perguntas referentes à

percepção dos idosos ou dos acompanhantes sobre os resultados destes testes. Por exemplo, foi avaliada a redução da velocidade de marcha e foi perguntado aos idosos se perceberam essa redução. Dessa forma, surge mais uma possibilidade de avaliação da fragilidade quando da necessidade de avaliar grandes populações e pacientes com dificuldade de deslocamento para os centros de saúde.

Contudo, poucos estudos sobre fragilidade têm sido aplicados à população com DRC (SHILIPAK et al., 2004; JOHANSEN et al., 2007; WILHELM-LEEN et al., 2009).

Johansen et al. (2007), conforme nosso conhecimento, foram os primeiros a avaliar a fragilidade em uma coorte exclusivamente de doentes renais crônicos. Eles investigaram a fragilidade através de um modelo adaptado de Woods et al. (2005). Os critérios definidos para diagnosticar a fragilidade na DRC foram praticamente os mesmos propostos por Fried et al. (2001), porém, além de não avaliarem um destes (a velocidade de caminhada), utilizaram instrumentos diferentes para a avaliação dos demais.

Outra diferença para o diagnóstico da fragilidade entre os estudos de Fried et al. (2001) e Johansen et al. (2007) é o critério de pontuação. Fried avaliava 5 componentes de fragilidade e o paciente que apresentasse 3 destes, era caracterizado como frágil. Já Johansen et al. (2007) quantificaram em 5 pontos os 4 componentes da fragilidade, cujo componente da função física do instrumento *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36)* é menor que 75 pontos, representa dois pontos e os demais, um ponto cada. Aquele que apresenta score igual ou superior a 3 é diagnosticado como frágil.

Na tabela 2, apresentamos alguns dos componentes e os instrumentos utilizados para avaliação da fragilidade, segundo alguns dos principais estudos sobre o tema.

Tabela 2: Componentes para avaliação da Fragilidade, segundo alguns estudos.

Componentes da Fragilidade	Fried et al. (2001)	Woods et al. (2005)	Johansen et al. (2007)
Fraqueza muscular e/ou baixa velocidade de marcha	Último quintil do Teste de caminhada de 15 pés, estratificado por idade e estatura; Último quintil de força por dinamometria de mão, estratificado por gênero e quartil do IMC.	Domínio da Função Física (SF-36) < 75 pontos	Domínio da Função Física (SF-36) < 75 pontos.
Exaustão	2 questões do questionário de depressão em idosos, CES-D. Se respondessem “uma boa parte do tempo” ou “a maior parte do tempo” às afirmativas “Eu sinto que tudo que faço é um esforço” ou “Eu não poderia ir andando”, eram pontuados.	Domínio da Vitalidade (SF-36) < 55 pontos.	Domínio da Vitalidade (SF-36) < 55 pontos.
Inatividade física	Último quintil de gasto energético avaliado pela versão curta do Questionário de Minnesota de Atividade Física no tempo livre.	Último quartil de gasto energético de um questionário de atividade física avaliando a frequência e duração da caminhada e de atividades do cotidiano.	Avaliação da frequência de atividade física, onde aqueles que não faziam atividade física “nunca” ou “quase nunca” eram pontuados.
Perda de peso não intencional	Perda de peso não intencional acima de 4,5 Kg no último ano.	Perda de peso auto-relatada ou avaliada no follow-up.	Sub ou malnutrido, caquexia, avaliada por dados “abstratos” (avaliação do prontuário do paciente) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo.

Mesmo com inúmeros instrumentos para avaliação da fragilidade, ainda há evidente necessidade de um critério viável na atenção primária à saúde, conforme afirmam Lacas e Rockwood (2012). Acredita-se que, prevenindo as complicações da fragilidade, haverá melhor controle das consequências que este quadro pode desencadear, tais como maior número de hospitalizações e óbitos. Além disso, um

critério viável de fragilidade também deveria ser rotina em serviços de urgência e emergência, uma vez que os custos com a hospitalização e cirurgias são maiores em pacientes frágeis do que em não frágeis (ROBINSON et al., 2009).

Frente aos inúmeros métodos de diagnósticos da fragilidade e à discussão cada vez mais evidente da importância da padronização dos métodos, Barreto (2011) faz uma reflexão sobre a necessidade de que a avaliação da fragilidade seja localizada em cada país ou cultura.

A justificativa do autor baseia-se no fato de que a operacionalização da fragilidade reflete déficits biológicos decorrentes, em grande parte, da idade avançada, sendo que esses déficits refletem a quantificação da vulnerabilidade na saúde dos indivíduos. Porém, essa vulnerabilidade pode variar em função de características genéticas, comportamentais e sociais, concordando assim, com a ideia da necessidade de uma avaliação da fragilidade específica para cada país ou região. Além disso, justifica-se também pelo fato de a fragilidade, apesar de em algumas das vezes avaliar esses critérios, ter seu viés social, ambiental e psicológico, o que corrobora ainda mais a necessidade de avaliações da fragilidade com instrumentos validados para aquela cultura.

O estudo de Santos-Eggiman et al. (2009), endossou a justificativa de Barreto (2011), pois demonstrou uma variação geográfica na prevalência de fragilidade entre 10 países europeus, mesmo ajustados para idade e gênero. Os autores especularam que essas divergências nas prevalências de fragilidade devem-se às disparidades culturais, influenciando a percepção de saúde ou a interpretação das questões sobre fragilidade.

A mesma divergência da prevalência de fragilidade foi encontrada por Alvarado et al. (2008) em 5 países da América Latina, incluindo o Brasil, variando de 30 a 48% em mulheres e de 21 a 35% nos homens.

### 3.5. FRAGILIDADE E DRC

É conhecido que a DRC está fortemente associada à incapacidade física (FRIED et al., 2006; PLATINGA et al., 2011), todavia, a fragilidade na DRC ainda é objeto de estudo que requer muita pesquisa.

Segundo Carey et al. (2008), a DRC foi um dos oito fatores independentes de risco de mortalidade devido à fragilidade. A relação entre fragilidade e DRC é devido, principalmente, à anemia, inflamação, dislipidemia, problemas osteomioarticulares como distúrbio mineral ósseo e disfunção muscular, além das doenças cardiovasculares (SHILIPAK et al., 2004).

A prevalência de fragilidade em idosos com DRC é alta, conforme relatado por Shilipak et al. (2004), através do protocolo de avaliação da fragilidade proposto por Fried e colaboradores (2001). Cabe ressalva que este protocolo não foi desenvolvido para a população com DRC.

Johansen et al. (2007), utilizando um sistema de dados sobre DRC dos Estados Unidos da América (*United States Renal Data Systems – USRDS*), através do estudo *Dialysis Morbidity and Mortality Study (DMMS)*, estabeleceram a prevalência e os fatores preditores de fragilidade entre pacientes em TRS para determinar o grau em que a fragilidade foi associada à morte e à hospitalização. O estudo revelou ainda que 67,7% dos pacientes eram frágeis, independente da idade. Todavia, a incidência de fragilidade em pacientes com menos de 60 anos foi maior que 40%.

Shilipak et al. (2004) encontraram também forte associação entre fragilidade, raça negra e sexo feminino, cuja prevalência de mulheres negras com fragilidade foi de 34% contra 20% nas mulheres brancas. Quando comparou mulheres com e sem DRC, a prevalência de fragilidade na população de mulheres negras com DRC foi 3 vezes maior do que aquelas sem DRC.

Wilhelm-Leen et al. (2009), ao avaliarem os dados do terceiro *National Health and Nutrition Evaluation Survey*, encontraram 2,8% da população geral apresentando fragilidade. Nessa mesma população, 5,94% dos pacientes nos estágios 1 e 2, 10,74% daqueles no estágio 3A e 20,9% dos pacientes nos estágios 3B, 4 e 5 da DRC foram diagnosticados frágeis. Aqueles com DRC nos estágios iniciais da doença apresentaram 2 vezes mais chances de desenvolver fragilidade e aqueles em

estágios mais avançados, apresentaram 6 vezes mais chance, quando comparados com os sujeitos sem DRC.

Esses dados se tornam mais preocupantes quando comparamos os censos de 2007 e 2010 das Unidades de Diálise no Brasil e observamos um aumento de 25,5% para 30,7% de sujeitos acima dos 60 anos, o que torna o estudo da fragilidade na população com DRC ainda mais necessário.

Os resultados do estudo de Johansen et al. (2007) demonstram outra preocupação, pois 44,4% dos pacientes com menos de 40 anos apresentaram os critérios propostos de diagnóstico de fragilidade. Isto demonstra que a fragilidade na DRC pode não estar associada somente à idade avançada, mas também a comorbidades próprias da doença, tais como inflamação, expressa pelo aumento de Proteína C-reativa (PCR-us), Interleucina-6 (IL-6) e fibrinogênio (SHILIPAK et al., 2003; WALSTON et al., 2002; LENG et al., 2002), estresse oxidativo, deficiência de hormônio do crescimento e testosterona (HOLLEY, 2004; JOHANSEN, 2004).

A relação entre IL-6 e fragilidade é que a interleucina também é produzida pelos osteoclastos e contribui para o aumento do PTH (MORLEY e BAUMGARTNER, 2004), tendo, possivelmente, uma forte correlação com a fragilidade pela perda de massa óssea e muscular. Além disso, a IL-6, quando elevada, associa-se com inibição da eritropoiese, através da estimulação hepática da hepcidina e, sendo assim, influencia na fragilidade, pois a anemia pode ter um papel relevante na gênese desta. A IL-6, estimulando o fígado a produzir hepcidina, reduz a reabsorção ou remoção de ferro do Sistema Retículo Endotelial e, por consequência, ocorre a eritropoiese inadequada, ou seja, níveis mais baixos de hemoglobina (BLAIR e ATHANASOU, 2004). Em outro aspecto, a inflamação tem sido apontada como fator agravante do estado nutricional (UTAKA et al., 2005), outro critério de fragilidade.

Não somente a presença de marcadores inflamatórios pode aumentar o risco de fragilidade. Chang et al. (2011) analisaram a relação entre fragilidade e a presença de doenças com “carga inflamatória”, em 620 idosas do *Women’s Health and Aging Studies I e II* e observaram que a presença de doenças, tais como, anemia, doença pulmonar, doença cardiovascular e DRC estavam fortemente associadas à fragilidade, agravadas em alguns casos, pelos sintomas de depressão. Quando relacionaram a fragilidade ao número de doenças com “carga inflamatória”, verificaram que quanto maior o número dessas doenças, o risco de se tornar frágil aumentava em 128%.

Sanders et al. (2011) aprofundam a relação entre fragilidade e doenças inflamatórias e, após avaliar 2437 idosos do *Cardiovascular Health Study*, concluem que o somatório de doenças inflamatórias foi direta e independentemente associado à fragilidade, quando comparado a qualquer doença isoladamente, demonstrando que as vias biológicas da fragilidade devem ser múltiplas, apesar de a fragilidade ter sido fracamente associada a marcadores inflamatórios e de coagulação.

A DRC também está fortemente associada a outras manifestações clínicas da idade avançada, tais como fadiga, náuseas, anorexia (SHIDLER, PETERSON e KIMMEL, 1998), perda de massa muscular e inatividade física (WALSTON, 2006). Além disso, grande parte dos pacientes com DRC, por serem altamente inflamados, podem agravar a perda de massa e força muscular (SHILIPAK et al., 2003). Além disso, a associação entre fragilidade e aterosclerose, que dificultará o aporte de oxigênio muscular, poderá reforçar o quadro de sarcopenia (HAMERMAN, 1999).

A sarcopenia e osteopenia, comuns na população com DRC leva, como várias outras comorbidades associadas à doença, a um aumento da probabilidade de hospitalização e mortalidade (JOHANSEN et al., 2007) e já ocorre em pacientes em estágios pré-dialíticos (HEIWE et al., 2005; CLYNE et al., 1993).

Algumas causas da sarcopenia são a diminuição da atividade neural no músculo, o decréscimo de ingesta energética, especialmente de proteína, doença vascular periférica (ROUBENOFF, 2003) e acidose metabólica (SAKKAS et al., 2003b; KRAUT e KURTZ, 2005; CLAPP e BEVINGTON, 2011).

Em um dos poucos estudos de avaliação morfológica do tecido muscular de pacientes com DRC, Sakkas et al. (2003a) encontraram um quadro de atrofia muscular 3 vezes maior do que o grupo controle sem DRC e uma densidade capilar por fibra 20% menor nos pacientes com DRC. Além disso, os autores observaram que os núcleos celulares das fibras musculares estão arranjados de modo mais central na fibra, o que é indicativo de miopatia ou processo distrófico, e que há grandes variações nos tamanhos e agrupamentos das fibras.

Quanto à tipagem de fibra mais atingida pelos processos atrofícos, os estudos demonstram que as fibras do tipo II são mais prejudicadas no paciente com DRC (SAKKAS et al., 2003a; CLYNE et al., 1993).

McIntery et al. (2006) compararam a morfofisiologia muscular de pacientes com DRC em estágio 4 com pacientes em estágio 5 realizando TRS (Hemodiálise-HD – e Diálise Peritoneal - DP). Concluíram que pacientes de ambos os sexos com

DRC em TRS tinham menos massa muscular do que os pacientes em pré-diálise. Isto demonstra que o agravamento da DRC pode trazer consequências mais graves à fragilidade dos pacientes.

Leikis et al. (2006) sugerem que a redução da resistência aeróbica do paciente com DRC e, como consequência a capacidade funcional, deve-se também a mudanças no tecido muscular, tais como anormalidades enzimáticas ou modificação da estrutura e dos tipos de fibras. Uma dessas anormalidades enzimáticas citadas é a desregulação intracelular de  $K^+$  pela ATPase Sódio Potássio, que é comum ao paciente com DRC.

Outro fator que pode estar associado à fragilidade, conforme demonstrado por Puts et al. (2005) é a hipovitaminose D. Esta predispõe hipocalcemia, o que leva ao aumento do PTH e, com isso, maior risco de fratura por perda óssea (FRIED et al., 2007). Visser, Deeg e Lips (2003) verificaram que pacientes com hipovitaminose D desenvolviam duas vezes mais sarcopenia (definida como redução de 40% da força muscular ou 3% da massa muscular) do que sujeitos com níveis de vitamina D normais.

Dados de Bucharles et al. (2008) demonstraram, na população brasileira, a presença de 67% de hipovitaminose D em pacientes com DRC em hemodiálise. Neste mesmo trabalho, os autores relatam forte associação desta com marcadores inflamatórios e com menores dimensões e volumes de ventrículo esquerdo (VE), além de maior espessura relativa de parede, o que sugere associação com padrão geométrico de hipertrofia concêntrica de VE.

Na pré-diálise, Diniz et al. (2012), avaliaram 125 pacientes brasileiros e encontraram 72,6% de pacientes com menos de 30 ng/mL de 25-hidroxivitamina D (25-OH-vit D), classificados, assim, com hipovitaminose D. Observaram, porém, que não houve diferença quanto à dosagem da vitamina D entre os diferentes estágios da DRC e, após análise multivariada, somente foi correlacionado inversamente com os níveis de PTH-i e circunferência abdominal.

Já Dhesi et al. (2002) demonstraram correlação entre hipovitaminose D com queda de capacidade funcional, função psicomotora e força muscular em idosos mais propensos à queda. Além disso, as meta-análises de Bischoff-Ferrari et al. (2004, 2005) indicaram que a suplementação de vitamina D reduziu o risco de queda de idosos em 22% e de fraturas em 26%.

Uma relação direta entre hipovitaminose D e fragilidade foi verificada por Shardell et al. (2008) em um estudo denominado InCHIANTI. Todavia, esses dados foram mais evidentes nos homens do que nas mulheres. Os autores afirmam ainda que as vias que, possivelmente, mediam essa relação são ósseas, musculares e inflamatórias.

A mesma relação entre hipovitaminose D na sua forma inativa e fragilidade foi observada por Wilhelm-Leen et al. (2010). Utilizando-se da base de dados do NHANES III com 8048 pacientes, os autores verificaram em idosos, homens e mulheres, negros e brancos, que a deficiência de vitamina D (<15 ng/mL) foi prevalente e associada à fragilidade.

Em um estudo transversal com idosas, Ensrud et al. (2010) também observaram uma relação direta entre hipovitaminose D e fragilidade. Em um estudo longitudinal mais recente, Ensrud et al. (2011) também perceberam esta relação entre hipovitaminose D e fragilidade em um período de 4,6 anos em homens. No entanto, afirmam que baixos níveis de vitamina D não predizem maior risco ou gravidade da fragilidade.

Outro fator que pode explicar o porquê de a fragilidade estar associada à DRC é a anemia, a qual, frequentemente, ocorre de forma precoce no curso da DRC, bem antes da falência funcional renal (estágio 5 com necessidade de diálise), piorando com a progressão da doença (KAUSZ et al., 2001).

Na DRC, a anemia decorre, principalmente, da produção inadequada de eritropoietina pelos rins. Níveis diminuídos de hemoglobina se associam à liberação sub-ótima de oxigênio aos principais órgãos e impactam negativamente na capacidade dos pacientes com DRC e anemia no que tange ao desempenho de atividades físicas. Consequentemente, os pacientes com DRC e anemia podem experimentar perda acelerada da massa muscular que promoveria o desenvolvimento de fragilidade.

Além disso, outro fator de risco que pode agravar a fragilidade na DRC é a depressão. A prevalência desta na DRC é na ordem de 44% em pacientes incidentes em diálise (WATNICK et al., 2003) e acomete até 20% dos pacientes em tratamento conservador (HEDAYATI et al., 2009).

Estudos prévios identificaram a depressão como fator de risco independente para hospitalização e óbito em pacientes em tratamento dialítico (HEDAYATI et al., 2005; KIMMEL et al., 2000). Adicionalmente, os episódios depressivos graves em

pacientes com DRC em tratamento conservador aumentam os riscos de necessidade de diálise e de desfechos relacionados à fragilidade, tais como hospitalização e óbito, mesmo após os ajustes para a gravidade da DRC e condições médicas coexistentes (HEDAYATI et al., 2010).

A depressão associa-se à diminuição da funcionalidade, redução da qualidade de vida, aumento das taxas de mortalidade, aumento da demanda por cuidadores, aumento no uso dos serviços de saúde e significativa associação com fragilidade (FUNES et al., 2009).

Dessa forma, hipotetizamos que pacientes com DRC em estágios pré-dialíticos possuem elevados níveis de citocinas inflamatórias, hipovitaminose D, anemia, maior acidose metabólica, e maior disfunção endotelial, predispondo-os à alta prevalência de fragilidade.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVOS GERAIS**

- 1) Determinar a prevalência de fragilidade em pacientes com DRC em estágios pré-dialíticos.
- 2) Identificar os fatores associados à fragilidade, na DRC, em estágios pré-dialíticos.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

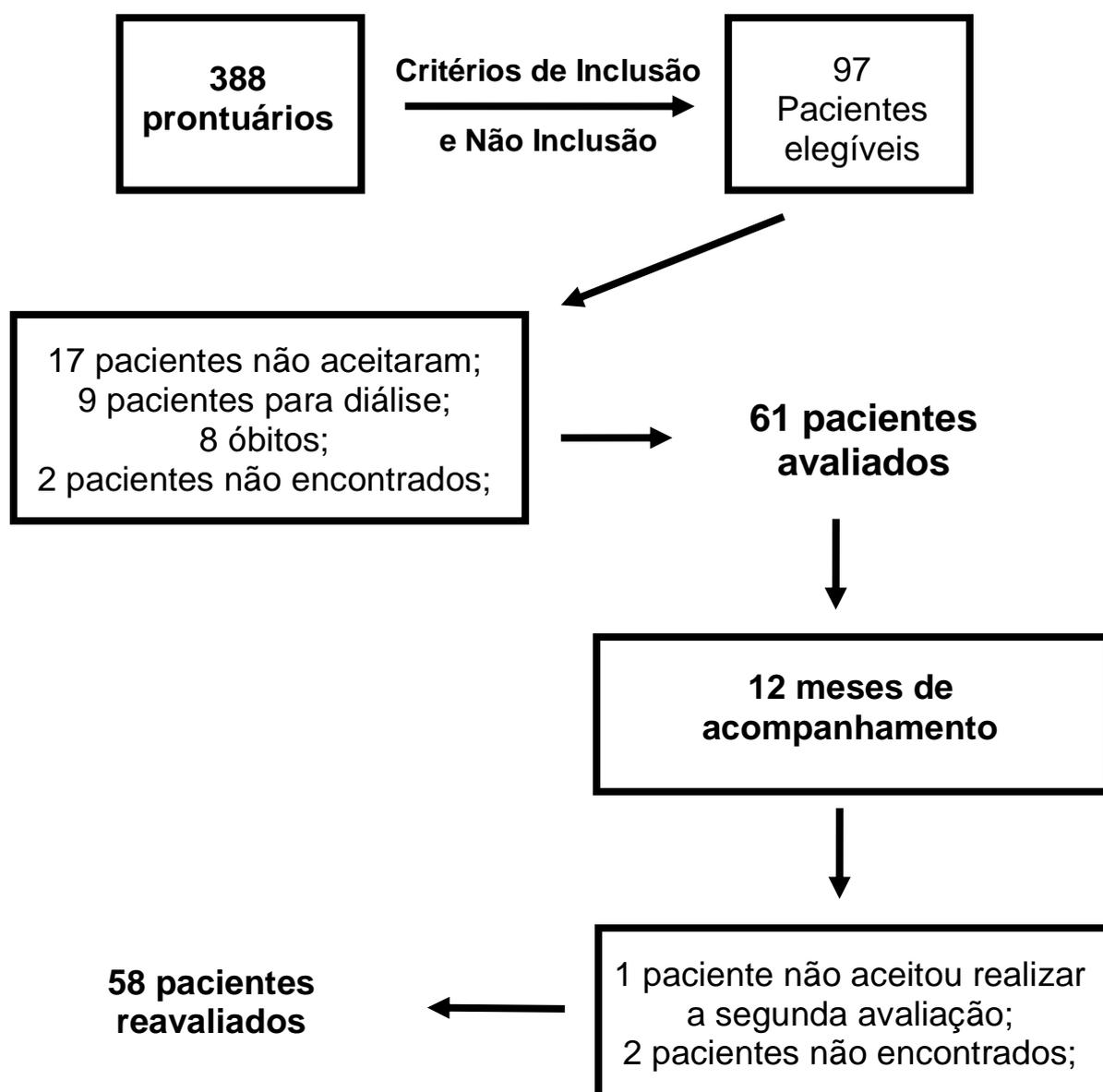
- 1) Comparar a fragilidade entre pacientes em pré-diálise com pacientes em Terapia Renal de Substituição (Hemodiálise e Diálise Peritoneal);
- 2) Correlacionar o estado de fragilidade em pacientes com DRC com a função endotelial, com marcadores inflamatórios, com a ocorrência de acidose metabólica, com a composição corporal e com o estatus de 25-OH-vit D.
- 3) Verificar a relação entre fragilidade e qualidade de vida em pacientes com DRC em estágios pré-dialíticos.
- 4) Correlacionar um método de avaliação da fragilidade já utilizado em pacientes com DRC com um método mais objetivo e clinicamente viável, proposto pelo autor.
- 5) Associar os desfechos adversos à saúde (hospitalizações, novas comorbidades, terapia renal de substituição e óbitos) dos pacientes com fragilidade, após 12 meses de acompanhamento.

## 5. PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo possui dois momentos. Em um primeiro momento, o estudo é caracterizado como transversal e, em um segundo momento, após 12 meses de acompanhamento, o estudo tem característica de coorte.

Abaixo, o algoritmo do estudo demonstra como o mesmo foi realizado:



## 5.2. AMOSTRA:

A amostra foi selecionada por conveniência e composta de 61 pacientes adultos de ambos os sexos, nos estágios 3 a 5 da Doença Renal Crônica, em tratamento não dialítico.

O estudo foi realizado no Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN). Neste serviço, os pacientes são atendidos por uma equipe multidisciplinar, composta de médicos, enfermeiros, educadores físicos, assistentes sociais, dentistas, psicólogos e farmacêuticos.

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o número de parecer 261/2008 (ANEXO 2).

## 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO:

### 5.3.1. CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Apresentar Doença Renal Crônica estágio 3 a 5 em tratamento não dialítico; ser prevalente no momento das avaliações; realizar o tratamento no Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN); ter capacidade de leitura e compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### 5.3.2. CRITÉRIO DE NÃO INCLUSÃO:

Apresentar condições clínicas diagnosticadas pelo médico como contra-indicação para participar das avaliações físicas, tais como neuropatias graves, gota, amputações, seqüelas físicas graves de acidente vascular encefálico, trombose vascular profunda, doença de parkinson, gestação, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias e ser contaminado pelo vírus da Imunodeficiência humana (HIV). Além disso, também foram excluídos pacientes que apresentarem declínio cognitivo pelo instrumento Mini Exame do Estado Mental (BRUCKI et al., 2003) - ANEXO 3.

#### 5.4. AVALIAÇÕES:

As avaliações dos pacientes foram realizadas entre os meses de junho de 2011 e Setembro de 2012 e estão descritas a seguir:

##### Dados Sociodemográficos:

Os dados sociodemográficos foram avaliados através de entrevista ao paciente ou avaliação do prontuário. Foram eles: sexo, cor (auto relato), tabagismo, doença de base e co-morbidades.

##### Avaliação da DRC:

O diagnóstico de DRC e seu estadiamento, como proposto pela NKF KDOQI™, foram realizados pela documentação de lesão do parênquima renal através da perda anormal de proteinúria e hematúria glomerular e pela estimativa da TFG, a partir da dosagem da creatinina sérica, utilizando a fórmula desenvolvida para o estudo MDRD, de forma que a variável “negro”, não foi considerada, pois só apresenta relevância para negros americanos.

$$\text{TFGe (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}).$$

Além da avaliação da DRC, também foi verificada a frequência das comorbidades e a doença de base já previamente diagnosticadas pelo nefrologista responsável, tais como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Glomerulonefrite Crônica (GNC). Essas avaliações foram extraídas da análise do prontuário do paciente.

##### Dados Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados exclusivamente no Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAS-HU/UFJF).

Todas as avaliações, com os respectivos métodos e valores de referências adotados, estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 3: Exames de sangue, métodos e valores de referência

Exame	Método	Referência
Ferro	FERROZINA	85 a 175 µg/dL
Índice de Saturação de Transferrina	REL	20 a 50%
Hemoglobina	SCHILLING	12 a 17 g%
Bicarbonato de Sódio	GASOMETRIA VENOSA	22 mmol/L
PCR-us	TURBIDIMETRIA	> 5,0 mg/L
Cálcio total	ARSENAZO III	8,4 a 10,5 mg/dL
Fósforo	UV	2,5 a 5,6 mg/dL
PTH intacto	CMIA	15,0 a 68,3 pg/mL
Glicemia	TRINDER	70,0 a 99,0 mg/dL
Vitamina D	HPLC	> 30 ng/dL
Colesterol total (CT)	TRINDER	140 a 200 mg/dL
Lipoproteína de alta densidade (HDL)	MONOFASE DIRETO	40 a 60 mg/dL
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	RELAÇÃO CT - (HDL + LDL)	0 a 129 mg/dL
Triglicérides	TRINDER	65 a 150 mg/dL
Hormônio estimulante da Tireóide	CMIA	0,3 a 4,9 µUI/mL
Albumina	BCG	3,5 a 4,8 g/dL

#### Avaliação de Marcadores Inflamatórios

Os marcadores inflamatórios foram avaliados através da dosagem sérica da Proteína C Reativa Ultra Sensível (PCR-us), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), todos obtidos da R&D Systems, Minneapolis, USA.

As amostras de sangue foram coletadas em jejum de 12 horas e armazenadas em um freezer a - 80°C, para posterior análise.

A análise da PCR-us foi realizada por imunoturbidimetria e o TNF- $\alpha$  e a IL-6 avaliados pelo método ELISA, conforme procedimento descrito abaixo, seguindo as recomendações do fabricante. Todos os reagentes e as amostras estavam homogêneos e a 20-25°C.

Procedimento para avaliação dos marcadores inflamatórios:

1. Diluir o *Capture Antibody* para a concentração de trabalho (1 mg/mL) em PBS (1X);

2. Adicionar 100 mL *Capture Antibody* em cada poço da placa e incubar *overnight* em temperatura ambiente;
3. Verter a placa para retirada do *Capture Antibody* e lavar com 300mL de *Wash Buffer* (tween 20 0,05%), repetindo o processo por mais 2 vezes. Remover todo o líquido em cada passo. Depois da última lavagem, remover todo *Wash Buffer* por inversão da placa e colocá-la contra um papel toalha limpo;
4. Adicionar 300mL de *Reagent Diluent* (0,1% de soro fetal bovino em PBS 1X) em cada poço e incubar a temperatura ambiente por no mínimo 1 hora;
5. Repetir o procedimento 3;
6. Diluir as amostras de plasma humano 1:9 e padrões em *Reagent Diluent* (padrões de trabalho: 2000; 1000; 500; 250, 125, 61,5 e 31,25 pg/mL);
7. Adicionar 90 mL de *Reagent Diluent* nos poços onde terão amostras e 100 mL das soluções padrão nos poços destinados aos padrões;
8. Adicionar 10 mL das amostras;
9. Incubar por 2 horas em temperatura ambiente;
10. Repetir o procedimento 3;
11. Adicionar 100 mL de *Detection Antibody*, este é diluído em *Reagent Diluent* para solução de trabalho (200 ng/mL);
12. Cobrir e incubar por 2 horas a temperatura ambiente;
13. Repetir o procedimento 3;
14. Adicionar 100 mL de Streptavidin-HRP. Neste momento, é importante que se apaguem as luzes para não expor este reagente à luz;
15. Cobrir e deixar por 20 minutos;
16. Repetir o procedimento 3;
17. Adicionar 100 mL de *Substrate Solution* (TMB/hidróxido de hidrogênio);
18. Incubar por 20 minutos;
19. Adicionar 5 mL *Stop Solution* (ácido sulfúrico 1M);
20. Ler a densidade óptica da microplaca em 450 nm (coloração amarela), dentro de 30 min, com o auxílio de um espectrofotômetro;
21. Calcular a média da densidade óptica entre cada padrão de trabalho e plotar uma curva de calibração (densidade óptica versus concentração do padrão de trabalho);
22. Calcular a concentração dos analitos nas amostras, substituindo seu valor de densidade óptica na equação de reta da curva de calibração.

### Avaliação da qualidade de vida (SF-36)

O instrumento *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey* (SF-36) é um questionário genérico que foi validado e traduzido em pacientes com artrite reumatóide (CICONELLI, 1998). Este instrumento é utilizado na rotina de nosso ambulatório e se encontra no ANEXO 4.

Este questionário é constituído de 36 itens em que se avalia, de forma subjetiva, as seguintes dimensões ligadas à qualidade de vida: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para cada paciente e para cada uma das oito dimensões, obtém-se um escore que varia de 0 a 100 através do qual 0 identifica maior comprometimento e 100, nenhum comprometimento. O questionário foi aplicado pelo próprio pesquisador.

### Avaliação da composição corporal

A composição corporal de todos os indivíduos foi verificada por 2 métodos.

O primeiro método foi o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado a partir do peso em Kg, dividido pelo quadrado da estatura, em metros.

O segundo método utilizado foi a absorciometria de dupla energia de raios X (DXA) de corpo inteiro (GE, LUNAR, DPXIQ). Após a conclusão da varredura, os resultados de composição corporal para o total do corpo foram obtidos utilizando o software LUNAR EXPERT, versão 8.2.

### Teste de caminhada de seis minutos

O paciente foi orientado a caminhar o mais rápido que ele conseguisse, durante seis minutos, em uma pista plana de 20 metros. O avaliador acompanhou o paciente durante todo o teste dando estímulo verbal a cada minuto realizado e verificando continuamente a ocorrência de sinais e sintomas para interrupção do mesmo, tais como dor torácica, vertigem, palidez, lipotímia, síncope, dispnéia desproporcional à intensidade do esforço e fadiga excessiva.

Os valores de pressão arterial e frequência cardíaca foram verificados previamente ao teste. Os pacientes com pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg não realizaram o teste.

Os pacientes que não puderam realizar o teste foram pontuados positivamente para o critério de fragilidade. Todo o protocolo seguiu as orientações da *American Thoracic Society* (2002).

Para pontuação como critério de fragilidade na proposta do autor, utilizou-se o cálculo de Enright e Sherril (1999) para avaliação da realização da metragem prevista para o indivíduo. Ou seja, aqueles que não alcançaram a distância prevista pela fórmula do autores, descrita abaixo, foram pontuados nesse quesito como frágeis.

Homens: distância TC6M (m) = (7,57 x altura cm) – (5,02 x idade) – (1,76 x peso Kg) – 309

Mulheres: distância TC6M (m) = (2,11 x altura cm) – (2,29 x peso Kg) – (5,78 x idade) + 667.

#### Avaliação da Força Muscular

A força muscular foi avaliada por dinamometria de membros superiores, com a utilização do dinamômetro Jamar, segundo protocolo proposto por Niebuhr e Marion (1987), através do qual cada indivíduo, separadamente, realizou os testes.

Antes do início da avaliação, os pacientes aqueceram a articulação de punho, com os exercícios executados lentamente, com respiração normal e durante 10 segundos para cada movimento.

A posição utilizada para realização do teste foi sentada, com ombro aduzido e neutralmente rotacionado, cotovelo a 90°, antebraço em posição neutra com o punho entre 0° e 30° em dorso-flexão e entre 0° e 15° de desvio ulnar, apoiado levemente pelo examinador.

O valor máximo dentre três tentativas com três minutos de repouso foi considerado. Os valores registrados não foram divulgados aos indivíduos para evitar um ambiente de competição ou interpretações inadequadas do teste.

Uma vez na posição correta, cada paciente executou o esforço máximo nos testes, com orientações verbais de incentivo por parte do avaliador durante os 5 segundos (exemplo: “um, dois, três, JÁ!... FORÇA!... FORÇA!... FORÇA!... ISSO!... relaxa...”).

## Função Endotelial

Para avaliação da função endotelial, um avaliador cego para os critérios de fragilidade utilizou um aparelho de ultrassom da marca Phillips - Envisor, equipado com transdutor linear de alta frequência (7-12 MHz.) com software para análise cardíaca e vascular, seguindo os *guidelines* descritos por Correti et al. (2002). Os indivíduos foram examinados em jejum, pela manhã. Foi recomendada a suspensão de cafeína e de fumo no dia do exame. O paciente permaneceu por 10 minutos em repouso na posição supina em uma sala com temperatura controlada (entre 19° e 21°C). No caso de indivíduos do sexo feminino, foi observado ainda o período do ciclo menstrual em que a paciente se encontrava. As avaliações não foram realizadas durante o período menstrual.

O Eletrocardiograma (ECG) foi monitorizado em 1 canal (CM5). A artéria braquial foi insonada longitudinalmente junto à fossa antecubital. Um manguito de aferição da pressão arterial (PA) foi posicionado no braço. Foram utilizados marcadores anatômicos para o correto posicionamento do transdutor e obtenção das medidas da artéria braquial. As medidas dos diâmetros da artéria braquial foram mensuradas junto à onda R do ECG, além da obtenção do Doppler da artéria braquial. Após a coleta das imagens basais – bidimensional e Doppler, o manguito foi insuflado até uma pressão supra-sistólica (50 mmHg acima da PA sistólica de repouso) por 5 minutos. Após este tempo soltou-se o clipe com rápida liberação do manguito e foram, então, gravadas as imagens e Doppler da artéria braquial por 5 minutos.

A vasodilatação fluxo mediada (VDFM) foi medida como o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais. A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal.

A VDFM foi definida pela seguinte fórmula:

$$\text{VDFM} = \frac{\text{máxima dilatação da luz arterial após liberação do manguito}}{\text{diâmetro da luz arterial em repouso}} \times 100$$

Foi adotado o valor menor que 10% de variação entre as 5 medidas pré e pós hiperemia como ponto de corte para verificar se a vasodilatação fluxo mediada era normal.<sup>1</sup>

## Vitamina D

A dosagem sérica de 25-OH-vit D foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), através de parceria com o Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (NIQUA) da Faculdade de Farmácia da UFJF.

Para cada 500 µL da amostra (soro), foram adicionados 350 µL de metanol, n-propanol (80:20, v/v). O conteúdo dos frascos foi homogeneizado em vórtex por 30 segundos. A vitamina D foi extraída com 2mL de hexano por 3 vezes (3 x 60 segundos). As fases foram separadas por centrifugação (3.500 rpm/15 minutos), e a fase orgânica foi transferida para um tubo cônico e submetido à secagem sob nitrogênio. O resíduo foi ressuspendido em 100 µL de fase móvel.

Para a realização da análise cromatográfica, foi utilizado um sistema da Shimadzu (Tokio, Japão) equipado com detector de fotiodo (série SPD-10A vp), em comprimento de onda fixo de 265 nm e uma bomba quaternária. A separação foi realizada com uma coluna de fase reversa (4,6 x 150 mm; tamanho da partícula de 5 µm) (Nova Analítica - São Paulo, Brasil) e mantida a 30°C. A fase móvel foi constituída por uma mistura de 760 mL de metanol e 240 mL de água, e o fluxo foi de 1mL/minuto, empregando eluição isocrática. O volume injetado foi de 25µL. A aquisição dos dados foi realizada por meio do software CLASS-Vp versão 5.42.

Todos os reagentes foram de grau analítico, os solventes de pureza cromatográfica e a água ultrapurificada foi obtida com o sistema Master System (Gehaka - São Paulo, Brasil).

## Fragilidade

Para avaliação da fragilidade do paciente foi utilizada a proposta de Johansen et al. (2007), apresentada anteriormente. Porém, nosso estudo também tem por

---

<sup>1</sup> Comunicação pessoal de Júlio César Moraes Lovisi, em 1º/06/2012, apresentado na reunião do Núcleo de Nefrologia do Programa de Pós Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora, na qualidade de artigo em fase de manuscrito.

objetivo propor uma avaliação da fragilidade que possa ser mais objetiva e clinicamente viável.

Assim sendo, apresentamos abaixo uma tabela com a proposta de Johansen et al. (2007) e com as outras avaliações que foram realizadas para o objetivo proposto.

Tabela 4: Avaliação da Fragilidade proposta por Johansen (2007) e pelo autor

Componentes da fragilidade	Método de avaliação proposto por Johansen et al. (2007)	Método de avaliação proposto pelo autor
Fraqueza muscular	Domínio da função física (SF-36) < 75 pontos	Força de preensão manual por dinamometria
Exaustão	Domínio da vitalidade (SF-36) < 55 pontos	Domínio da vitalidade (SF-36) < 55 pontos
Inatividade física	Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre? Diariamente; 4 a 5 vezes por semana; 2 a 3 vezes por semana; quase nunca; nunca. Se responderam “quase nunca ou nunca”, eram considerados inativos.	Teste de caminhada de 6 minutos
Perda de peso não intencional	Sub ou malnutrido, caquexia, avaliada por dados “abstratos” (avaliação do prontuário do paciente) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo.	Avaliação da perda de peso involuntário maior que 4,5 kg através do prontuário no último ano.

Os critérios de pontuação da proposta de avaliação da fragilidade estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 5: Pontuação dos critérios de avaliação da fragilidade proposto pelo autor, adaptado de Fried et al. (2001)

Componentes da fragilidade	Método de avaliação			
Fraqueza muscular (força de preensão manual - Kgf)	Estratificação por gênero e IMC:			
	Homens		Mulheres	
	IMC $\leq$ 24	Força $\leq$ 29	IMC $\leq$ 23	Força $\leq$ 17
	IMC 24.1-26	Força $\leq$ 30	IMC 23.1-26	Força $\leq$ 17.3
	IMC 26.1 - 28	Força $\leq$ 30	IMC 26.1-29	Força $\leq$ 18
	IMC $>$ 28	Força $\leq$ 32	IMC $>$ 29	Força $\leq$ 21
Exaustão (SF-36)	Domínio da vitalidade (SF-36) $<$ 55 pontos			
Inatividade física (TC6M)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não atingiu o previsto = baixa resistência.</li> <li>- Atingiu o previsto = resistência normal.</li> </ul>			
Perda de peso não intencional (Composição Corporal)	Perda de peso $\geq$ 4,5 kg no último ano, avaliado pelo prontuário do paciente ou por entrevista ao mesmo.			

IMC: Índice de Massa Corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

Para diagnóstico de fragilidade, baseado na proposta de Johansen et al. (2007), a pontuação de cada item, somando 5 pontos no total, foi dada da seguinte forma:

- Fraqueza muscular: 2 pontos
- Exaustão: 1 ponto
- Inatividade física: 1 ponto
- Perda de peso: 1 ponto

Em ambos os critérios da avaliação da fragilidade, o paciente que obteve 0, 1 ou 2 pontos, foi classificado como não frágil (NF) e aquele com 3 ou mais pontos, como frágil (F).

## 6. ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra para identificação dos pacientes frágeis na DRC, considerando uma proporção estimada de 67%, com erro de 5% e população total de 388 indivíduos, foi de 116 sujeitos.

Para análise dos dados foram utilizados os *softwares* SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. CHICAGO, ILLINOIS), e STATA 11.0 (STATA CORP LP. COLLEGE STATION, TEXAS). As estatísticas descritivas utilizadas foram média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com as variáveis do estudo.

Os pacientes que não conseguiram realizar algum teste físico, mediante à metodologia de aplicação dos mesmos, por exemplo, pressão arterial maior que 180/100 mmHg, foram pontuados positivamente como critério de fragilidade.

Após o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade, foram avaliadas as diferenças entre os grupos frágeis e não frágeis quanto às variáveis de estudo pelo teste t de *student* para grupos independentes, quando os dados apresentaram distribuição normal e o teste de Mann Whitney, quando se apresentaram com distribuição não normal (creatinina, taxa de filtração glomerular, glicose, paratormônio, TSH, LDL, VLDL, TGL, ferro, ferritina, PCR-us, TNF- $\alpha$  e IL-6). Utilizou-se também o teste do Qui-Quadrado para as variáveis nominais.

Para as correlações entre a pontuação do escore de fragilidade e as variáveis do estudo, utilizou-se a correlação de Spearman, por se tratar de uma escala ordinal de 6 pontos (0-5 pontos).

Posteriormente, as variáveis foram categorizadas e foi realizada a análise de regressão logística simples bivariada, utilizando, no modelo, todas as variáveis independentes que apresentaram razão de chance com significância estatística menor que 20%. A seguir, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada com estas variáveis, sendo que permaneceram no modelo as que apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados na forma de artigos.

O primeiro artigo, denominado “Fragilidade na Doença Renal Crônica”, resultado de parte do referencial teórico desta tese, foi submetido e está em avaliação no Jornal Brasileiro de Geriatria e Gerontologia.

O segundo artigo, cujo título é “Prevalência da fragilidade entre os pacientes com Doença Renal Crônica em tratamento conservador e em diálise”, foi publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia em Junho de 2012.

O terceiro artigo, intitulado “Fragilidade na Doença Renal Crônica: prevalência e fatores associados” está em fase de redação e preparo para submissão.

O segundo e terceiro artigo respondem aos objetivos gerais do estudo e aos dois primeiros objetivos específicos.

Para atendermos ao terceiro objetivo específico do estudo, o terceiro artigo, denominado “Fragilidade e Qualidade de Vida: um estudo Transversal em brasileiros com Doença Renal Crônica em tratamento pré-dialítico” encontra-se também em fase redação e submissão.

O quarto e quinto objetivos específicos, serão respondidos na seção dos resultados, separadamente.

## 7.1. Artigo 1

**Fragilidade na Doença Renal Crônica****Frailty in Chronic Kidney Disease**

Henrique Novais Mansur<sup>1,2</sup> e Marcus Gomes Bastos<sup>2,3</sup>

1. Universidade Salgado de Oliveira
2. Programa de Pós Graduação em Saúde – Universidade Federal de Juiz de Fora
3. Fundação IMEPEN – Instituto Mineiro de Ensino, Pesquisa e Tratamento  
Em Nefrologia

Autor Correspondente: Henrique Novais Mansur  
Endereço: Rua Wolfgang Amadeus Mozart, 131  
Condomínio São Lucas – São Pedro  
Juiz de Fora- MG  
Cep: 36036631  
Telefone: (32) 3217-8528

- Contribuição dos Autores: Ambos participaram da seleção dos textos e elaboração do manuscrito.

## **Resumo**

Fragilidade é um estado de alta vulnerabilidade e efeitos adversos à saúde, sendo comum a pessoas idosas, mas também fortemente associado à Doença Renal Crônica. As causas dessa associação podem ser a inflamação, a hipovitaminose D e a anemia, entre outras. Porém, como o paciente com Doença Renal Crônica apresenta essas complicações, independente da idade, preocupar-se com a fragilidade em indivíduos com Doença Renal Crônica deve ser prática corrente no atendimento ao paciente.

**Palavras-Chave:** Fragilidade, Envelhecimento, Doença Renal Crônica, Fatores de Risco

## **Abstract**

Frailty is a high vulnerability state and adverse health outcome common to the elderly, but also strongly associated with Chronic Kidney Disease. The causes of this association may be inflammation, vitamin D deficiency and anemia. However, as the patient with Chronic Kidney Disease presents these events independent of age, concern about the fragility in Chronic Kidney Disease patients should be standard practice in patient care.

**Key-Words:** Frailty, Ageing, Chronic Kidney Disease, Risk Factors

## **Introdução**

Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) têm, reconhecidamente, reduzida qualidade de vida, função cognitiva e função física. Além disso, a DRC é uma importante doença, principalmente para indivíduos idosos.<sup>1</sup>

Não obstante a DRC ter reconhecidamente como consequência a redução da função física, poucos estudos têm examinado a associação da fragilidade com a DRC, principalmente quando nos estágios mais precoces da doença. Os estudos sobre fragilidade normalmente são associados à população idosa, mesmo na DRC. Porém, Shillipak<sup>2</sup> e Johansen et al.<sup>3</sup>, encontraram forte relação entre a fragilidade e DRC, também em indivíduos não idosos.<sup>3</sup>

No presente artigo, os autores discutem os possíveis determinantes da associação entre a fragilidade e DRC, alertam para a necessidade do diagnóstico precoce desta associação, objetivando a implementação de intervenções que preservem a independência, a qualidade de vida e previna a mortalidade prematura.

## **Definição e Diagnóstico de Fragilidade**

Fragilidade é um estado de alta vulnerabilidade e efeitos adversos à saúde, incluindo dependência física, instabilidade, quedas, necessidade de cuidados duradouros e mortalidade, sendo os marcadores mais comuns: perda de massa magra; diminuição de força, de resistência muscular e de equilíbrio; baixo desempenho na caminhada, resultando em um aumento do risco de incapacidade, hospitalização, institucionalização e óbito.<sup>1</sup>

Fried et al.<sup>4</sup> desenvolveram um protocolo de avaliação da fragilidade no qual os elementos para definição deste eram a perda de peso, a exaustão, a fraqueza muscular, a baixa velocidade de caminhada e a pouca atividade física. Quando o paciente apresentava três ou mais destes critérios, denominava-se “fenótipo de

fragilidade”. Aqueles que apresentassem um ou dois critérios eram denominados “pré-frágeis” e aqueles sem nenhum critério, “não-frágeis”.

Baseados neste conceito, Fried et al.<sup>4</sup> identificaram 6,9% da população americana idosa sendo frágil e 47% sendo pré-frágil. O impacto adverso da fragilidade ficou evidente quando, após 84 meses de acompanhamento, 43% dos pacientes frágeis foram a óbito, comparativamente a 23% dos pré-frágeis e 12% dos não-frágeis.

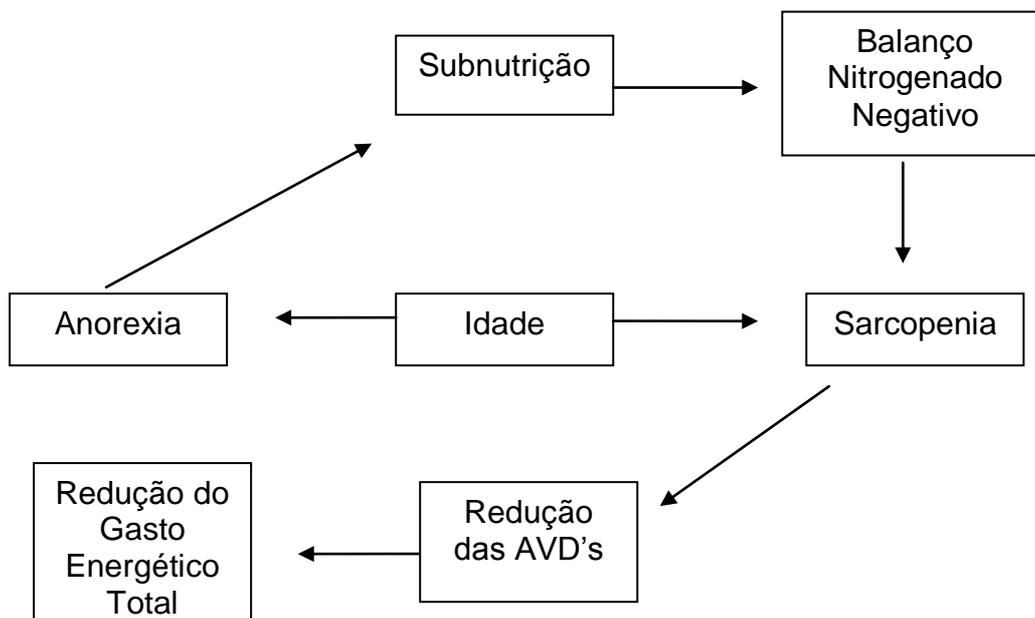
### **Fatores Associados à Fragilidade**

A fragilidade possivelmente resulta da interação complexa de alterações bioquímicas e multisistêmicas que determinam diminuição nas reservas fisiológicas do indivíduo. Os mecanismos que podem levar à fragilidade são a polifarmácia, mudanças relacionadas à idade como sarcopenia e osteopenia, obesidade, anorexia, tabagismo, depressão, alcoolismo, inatividade física, isolamento social e doenças crônicas.<sup>1</sup>

Adicionalmente, a fragilidade também foi determinada por alterações moleculares e genéticas como aumento do estresse oxidativo, encurtamento de telômeros e mudanças na expressão de certos genes que podem levar a uma desregulação inflamatória e neuroendócrina.<sup>5</sup>

A figura 1 é uma adaptação da sequência fisiopatológica e os sinais e sintomas decorrentes, observados na fragilidade a partir da proposta de Fried et al.<sup>4</sup>

Figura 1: Ciclo das causas da fragilidade adaptado de Fried et al. <sup>6</sup>



A grande maioria dos estudos que avaliam a fragilidade utiliza o protocolo proposto por Fried et al.<sup>4</sup> Porém, Johansen et al.<sup>3</sup> utilizaram uma forma de avaliação da fragilidade clinicamente mais viável.

O quadro abaixo apresenta os instrumentos de avaliação da fragilidade propostos por Fried et al.<sup>4</sup> e Johansen et al.<sup>3</sup>

Componentes da Fragilidade	Método de Avaliação proposto por Johansen et al (2007)	Método de Avaliação proposto por Fried et al (2001)
Fraqueza muscular	Domínio da Função Física (SF-36) < 75 pontos.	Teste de Força de Preensão Manual (Hand Grip), estratificado por sexo e quartis de Índice de Massa Corporal.
Baixa velocidade usual de caminhada	Não utilizou.	Teste de caminhada usual de 15 pés, estratificado por sexo e altura.

Exaustão	Domínio da vitalidade (SF-36) < 55 pontos.	Respostas a duas perguntas do Questionário CES-D de Depressão a) Eu senti que tudo que fiz foi com esforço; b) Eu não pude fazer; Quantas vezes na última semana você se sentiu assim? - Raramente ou nunca = 0 - 1 ou 2 dias = 1 - 3 ou 4 dias = 2 - ≥ 5 dias = 3  Resposta 2 ou 3 é critério de Exaustão.
Inatividade física	Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre? Diariamente; 4 a 5 vezes por semana; 2 a 3 vezes por semana; quase nunca; nunca. Se responderam “quase nunca ou nunca”, eram considerados inativos.	Gasto energético calculado pela versão curta do Questionário de Minnesota de Atividade Física.  O último quintil de gasto energético estratificado por sexo, foi considerado inativo.
Perda de peso não intencional	Sub ou malnutrido, caquexia, avaliada por dados “abstratos” (prontuário do paciente) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo.	Perda de peso involuntário maior que 4,5 kg no último ano

Quadro 2: Instrumentos de avaliação da Fragilidade propostos por Fried et al.<sup>4</sup> e Johansen et al.<sup>3</sup>

### Fragilidade e Doença Renal Crônica

No curso da progressão da DRC, é comum observar complicações, tais como anemia, acidose metabólica, alterações do metabolismo mineral e ósseo, e comorbidades como doenças cardiovasculares, depressão e déficit cognitivo, que predisõem os pacientes a apresentarem diminuição do estado de saúde, limitações físicas e óbito prematuro. Contudo, até o momento, poucos estudos examinaram a associação entre DRC e fragilidade.

Shilipak et al.<sup>2</sup> foram os primeiros a estudarem a fragilidade na DRC. Em uma análise de 5.888 participantes adultos do *Cardiovascular Health Study* não institucionalizados e com idade ≥ 65 anos, os autores observaram que a prevalência de fragilidade foi maior nos portadores de DRC (15%) do que nos indivíduos sem a

doença (6%). Isto significou que os pacientes com DRC tinham 3 vezes mais chances de ser frágeis do que aqueles sem a doença. Além disso, observaram alta prevalência de fragilidade (da ordem de 34%) entre as mulheres com DRC, particularmente as de raça negra. Os autores propõem que a inflamação, anemia e aterosclerose, provavelmente, mediam a relação entre fragilidade e DRC.

Johansen et al.<sup>3</sup> estudaram a prevalência e o impacto da fragilidade no curso da DRC em pacientes submetidos a tratamento dialítico. Os autores identificaram o fenótipo de fragilidade em 67,7% dos pacientes em terapia renal substitutiva. Um novo achado foi a constatação de que a fragilidade foi caracterizada em pacientes não idosos e que, no período de dois anos do estudo, associou-se com desfechos adversos tais como maior mortalidade e internação hospitalar.

Mais recentemente, Wilhelm-Leen et al.<sup>6</sup> avaliaram 10.256 pacientes do estudo NHANES III e encontraram um aumento da prevalência de fragilidade nos estágios mais avançados da DRC. A prevalência de fragilidade foi de 5,9%, 10,7% e 20,4% nos estágios 1 e 2, 3A e 3B a 5 (excluindo os pacientes em diálise) da DRC, respectivamente.

Outro achado importante do estudo de Wilhelm-Leen et al.<sup>6</sup> foi a constatação de que o risco de fragilidade aumenta de acordo com o estágio da DRC, sendo cerca de duas vezes mais frequente nos estágios iniciais da doença e de seis vezes mais incidente nos pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## Fatores Associados à Fragilidade na DRC

### INFLAMAÇÃO

Uma das causas da fragilidade na população em geral deve-se à presença de citocinas pró-inflamatórias relacionadas aos processos fisiológicos do envelhecimento.<sup>1</sup> Dentre elas, algumas das mais relatadas na literatura são a proteína C-reativa (PCR-us), a interleucina-1 (IL-1) e 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Walston et al.<sup>5</sup>, avaliando a relação das citocinas com fragilidade em 4735 sujeitos do *Cardiovascular Health Study*, identificaram uma associação entre o aumento de PCR-us e o risco de ser frágil, mesmo após ajustamento para as doenças cardiovasculares e a diabetes. Isso se deve, provavelmente, pela relação entre PCR-us e a diminuição da funcionalidade e o aumento da mortalidade, além de diminuição da cognição por impor “barreiras” ao fluxo sanguíneo cerebral.

A IL-6, chamada também de citocina geriátrica, ativa a função osteoclástica e a reabsorção óssea e reduz a massa muscular.

Já o TNF- $\alpha$  pode levar à anorexia – comum na DRC e em idosos – e à lipólise. A anorexia pode agravar o quadro de ingesta protéica e, conseqüentemente, associar-se à fragilidade, por ativar a via ubiquitina-proteossoma, resultando em proteólise, e por produzir um quadro de resistência insulínica, dificultando o ganho de massa muscular, em decorrência de este ser um hormônio anabólico protéico.

### ANEMIA

A anemia frequentemente ocorre de forma precoce no curso da DRC, bem antes da falência funcional renal (estágio 5 com necessidade de diálise) e piora com a progressão da doença<sup>7</sup>, configurando um importante achado clínico para milhões de

pacientes com DRC nos estágios 3 a 5.

A anemia da DRC decorre, principalmente, da produção inadequada de eritropoietina pelos rins. Níveis diminuídos de hemoglobina se associam à liberação sub-ótima de oxigênio aos principais órgãos e impactam negativamente na capacidade dos pacientes com DRC e anemia de desempenharem atividades físicas. Consequentemente, os pacientes com DRC e anemia podem experimentar perda acelerada da massa muscular que promoveria o desenvolvimento de fragilidade.

## **DEPRESSÃO**

A prevalência de depressão em pacientes idosos não institucionalizados é da ordem de 8,2%.<sup>8</sup> Na DRC, a prevalência de depressão é bem maior, sendo da ordem de 44% nos pacientes incidentes em diálise<sup>9</sup> e acometendo até 20% dos pacientes em tratamento conservador.<sup>10</sup>

Estudos prévios identificaram a depressão como fator de risco independente para hospitalização e óbito em pacientes em tratamento dialítico.<sup>11,12</sup> Adicionalmente, os episódios depressivos graves em pacientes com DRC em tratamento conservador aumentam os riscos da necessidade de diálise e desfechos relacionados à fragilidade, tais como hospitalizações e óbito, mesmo após os ajustes para a gravidade da DRC e condições médicas coexistentes.<sup>13</sup>

A depressão implica a diminuição da funcionalidade e da qualidade de vida, taxas mais elevadas de mortalidade, aumento da demanda de cuidadores e de serviços de saúde, além de associar-se à fragilidade.<sup>14</sup>

## HIPOVITAMINOSE D

A relação entre hipovitaminose D e fragilidade é atribuída a alguns fatores, como metabolismo ósseo e muscular, pois sua influência no metabolismo do cálcio e do PTH pode resultar em distorções da microarquitetura trabecular, aumentando a porosidade cortical e, conseqüentemente, levando a um maior risco de fratura. No metabolismo muscular, como este tecido possui receptores específicos de vitamina D, a hipovitaminose D pode gerar redução da força muscular e sarcopenia por diminuição da síntese protéica e alteração de propriedades contráteis do músculo.<sup>15</sup>

Apesar de os estudos verificarem a correlação entre fragilidade e vitamina D, no nosso conhecimento, nenhum deles foi realizado em pacientes com DRC.

## IDADE

A literatura nos mostra que a DRC, além de estar diretamente associada à fragilidade também pelas suas conseqüências, não se deve preocupar somente com os pacientes idosos. O quadro abaixo sintetiza esse preceito:

VARIÁVEIS	IDOSOS	DRC	IDOSOS COM DRC
Anemia	+	++	+++
Inflamação	+	++	+++
Hipovitaminose D	+	++	+++
Acidose metabólica	0	++	+++
Distúrbio mineral ósseo	+	++	+++

Quadro 2: Achados laboratoriais frequentes na fragilidade relativos à idade e à doença renal crônica.

Como a fadiga, a fraqueza e a perda de peso são características do paciente em estado pré-urêmico, a avaliação de marcadores de DRC, como a creatinina e a proteinúria, pode possibilitar ao médico a prevenção de fragilidade e a melhoria da qualidade de vida dos seus pacientes.<sup>2</sup>

## **CONCLUSÃO**

Após análise dos trabalhos publicados sobre o tema, reconhecemos a importância do conhecimento sobre fragilidade na DRC. Além disso, observa-se que a fragilidade, na nefrologia, deve ser avaliada não somente no indivíduo idoso, pois pacientes nos estágios iniciais da doença e mesmo pacientes não idosos podem apresentar esse quadro que, se não tratado, acarretará queda abrupta da qualidade de vida, hospitalizações mais precoces e, em maior número, óbitos nessa população.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1- Fried LP, Lee JS, Shilipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic Kidney Disease and Functional limitation in older people: Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:750-756.

2- Shilipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 861-867.

3- Johansen LK, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2960-2967.

4- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Collaborative Research Group for the Cardiovascular Health Study: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56A: M146-M156.

5- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2333-2341.

6- Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009; 7, 664-671.

7- Kausz AT, Khan SS, Abichandani R, et al. Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1501-1507.

8- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 1997;349:1793-1796.

9- Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:105-110.

10- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:424–432.

11- Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA, Stechuchak KM, Allen AS, Bosworth HB. Physician diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:642-649.

12- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* 2000; 57:2093–2098.

13- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Afshar M, MD, Toto RD, Trivedi MH, Rush J. Association Between Major Depressive Episodes in Patients With Chronic Kidney Disease and Initiation of Dialysis, Hospitalization, or Death. *JAMA.* 2010; 303:1946-1953.

14- Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:453-461.

15- Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Dawson-Hughes B. Effect of Vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA.* 2004; 291: 1999-2006.

## 7.2. Artigo 2

### **Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise**

Prevalence of frailty in patients with chronic kidney disease not yet and on dialysis

Título resumido: Fragilidade na Doença Renal Crônica

Autores: Henrique Novais Mansur\*, Vinícius de Oliveira Damasceno<sup>‡</sup>, Marcus Gomes Bastos<sup>§</sup>

\*<sup>§</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora; \*Universidade Salgado de Oliveira, Juiz de Fora; <sup>‡</sup>Doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Minas Gerais; <sup>‡</sup>Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia da UFJF; <sup>§</sup>Departamento de Clínica Médica da Faculdade de medicina da UFJF; <sup>§</sup>Fundação IMEPEN

Autoria: Todos os autores tiveram acesso aos dados e desempenharam papel na preparação do manuscrito

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Esta pesquisa foi financiada pela Fundação IMEPEN

Endereço para correspondência:

Henrique Novais Mansur

Rua Wolfgang Amadeus Mozart, 131 – São Pedro – Juiz de Fora - MG

E-mail: [hnmansur@gmail.com](mailto:hnmansur@gmail.com)

Juiz de Fora, Minas Gerais

## Resumo

**Introdução:** Fragilidade é um estado de vulnerabilidade fisiológica do paciente que se associa ao maior número de hospitalização e óbito. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de fragilidade e os fatores a ela associados em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador (TC), hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP). **Métodos:** A fragilidade foi avaliada em 146 pacientes (86 em TC, 37 em HD e 23 em DP) e caracterizada como fraqueza muscular e exaustão – pelos domínios do aspecto físico e da vitalidade, respectivamente, avaliados pelo questionário SF-36 de qualidade de vida, como inatividade física, caso a resposta fosse “nunca” ou “quase nunca” – quando questionado sobre a prática de atividade física, e como perda de peso não intencional ( $\geq 4,5$  kg por ano). Os pacientes foram divididos em três grupos: não frágeis (NF), pré-frágeis (PF) e frágeis (F). As variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram extraídas dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** A fragilidade foi caracterizada em 36% dos pacientes em TC, 37,8% em HD e 47,8% em DP. Foi diagnosticada em 36,8% dos pacientes com idade entre 20 e 40 anos e 40,3% daqueles entre 41-60 anos. A fragilidade associou-se significativamente ao uso de vitamina D ( $p=0,03$ ,  $r= -0,16$ ), hemoglobina ( $p=0,02$ ,  $r= -0,14$ ) e paratormônio intacto ( $p=0,03$ ,  $r= 0,16$ ). **Conclusões:** A fragilidade é frequente entre os pacientes com DRC em tratamento conservador e dialítico, mesmo naqueles não idosos. Nos pacientes estudados, o fenótipo de fragilidade se associou com o não uso de vitamina D, menores níveis séricos de hemoglobina e níveis mais elevados de paratormônio.

**Palavras Chaves:** Fragilidade; Insuficiência Renal Crônica; Tratamento Conservador, Hemodiálise; Diálise Peritoneal.

## Abstract

Introduction: Frailty is a physiological vulnerability status of the patient and which is associated with the increased number of hospitalization and death. Aim: To evaluate the prevalence of frailty and its associated factors in patients with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment (CT), hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). Methods: Frailty was assessed in 146 patients (86 CT, 37 HD and 23 PD) and characterized as muscle weakness and exhaustion – by the physical aspect and vitality domains, respectively, evaluated in the SF-36 quality of life instrument; physical inactivity, if he or she answered "never" or "hardly ever" when asked about physical activity; and as unintentional weight loss ( $\geq 4.5$  kg per year). Patients were divided into three groups: non-fragile (NF), pre-fragile (PF) and fragile (F). The demographic, clinical and laboratory data were extracted from patient charts. Results: Frailty was diagnosed in 36% of patients on CT, 37.8% in HD and 47.8% in PD. It was characterized in 36.8% of patients aged between 20 and 40 years and 40.3% of those between 41-60 years. Frailty was significantly associated with the use of vitamin D ( $p=0.03$ ,  $r=-0.16$ ), hemoglobin ( $p=0.02$ ,  $r=-0.14$ ) and intact parathyroid hormone ( $p=0.03$ ,  $r=0.16$ ). Conclusions: Frailty is common among patients with CKD on conservative treatment and dialysis, even in those who are not elderly. In the patients studied, the phenotype of frailty was associated with no usage of vitamin D, lower serum levels of hemoglobin and higher levels of parathyroid hormone.

Keywords: Frailty; Renal insufficiency, chronic; Pre-dialysis; Hemodialysis, Peritoneal dialysis.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) já é considerada um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade em todo o mundo.<sup>1</sup> Uma grande dificuldade no manejo da DRC deve-se ao seu curso, geralmente silencioso nos estágios iniciais da doença, o que dificulta seu diagnóstico precoce. Outro aspecto relevante é a complexidade das alterações decorrentes da diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) que determina complicações, propicia as comorbidades (principalmente as cardiovasculares), aumenta a falência funcional renal e a mortalidade precoce. Os pacientes com DRC também apresentam redução da qualidade de vida e da cognição, diminuição da atividade física, perda da massa muscular e alta prevalência de sintomas tais como fadiga, náuseas e anorexia.<sup>2,3</sup> Com o início da terapia dialítica, é frequente observar piora do status funcional do paciente, condição que se associa com risco aumentado de hospitalização e óbito.<sup>4,5</sup>

A fragilidade é um estado clínico de vulnerabilidade, comum aos idosos, que prejudica a capacidade de o organismo responder aos agentes estressores, reduzindo as reservas fisiológicas, prejudicando a habilidade do organismo em manter a homeostase.<sup>6</sup> Caracteriza-se pela perda de peso, de força e de equilíbrio, além de exaustão, de baixa capacidade de exercício e de velocidade de caminhada. Alterações estas que aumentam o risco de incapacidade, institucionalização e hospitalização.<sup>7</sup>

A ocorrência frequente de anemia, inflamação, dislipidemia, distúrbio do metabolismo ósseo e mineral, acidose metabólica, desnutrição, disfunção muscular e doenças cardiovasculares, frequentes nos pacientes com DRC, são manifestações clínicas que favorecem a ocorrência do “fenótipo de fragilidade”.<sup>8</sup> Por exemplo, em uma análise de 5.888 participantes adultos não institucionalizados e com idade  $\geq 65$  anos, a prevalência de fragilidade foi maior nos portadores de DRC (15%) do que nos indivíduos sem a doença (6%).<sup>8</sup> Entre os pacientes em tratamento dialítico, a

prevalência de fragilidade chega a atingir um total de 67,7%, e a síndrome frágil foi também caracterizada em portadores de DRC não idosos. Comparados aos pacientes não frágeis, aqueles submetidos à diálise e com o fenótipo de fragilidade apresentam maior risco de óbito e hospitalização.<sup>9</sup> O construto de fragilidade pode ser observado em todos os estágios da DRC. É conhecido que ser doente renal aumenta muito as chances de fragilidade, quando comparamos com os indivíduos com função renal normal ou acometidos por doenças crônicas (p.ex., diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer e artrite reumatóide).<sup>10</sup>

A alta prevalência de fragilidade e a associação com desfechos adversos justificam a investigação em pacientes com DRC, objetivando a preservação da autonomia, da qualidade de vida e da diminuição da mortalidade. O objetivo do nosso estudo foi avaliar a prevalência de fragilidade e seus fatores associados em pacientes com DRC em tratamento conservador e dialítico.

## **MÉTODOS**

### **Pacientes**

Foram estudados 146 pacientes, 86 em tratamento conservador (TC), 37 em hemodiálise (HD) e 23 em diálise peritoneal (DP) do Programa de DRC do Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia – NIEPEN da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram incluídos todos os pacientes que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa e não incluídos aqueles previamente transplantados, com amputações de membro inferior ou com grande dificuldade de compreensão das questões da entrevista.

O tratamento hemodialítico era realizado três vezes por semana, por quatro horas, através de fístula artério-venosa. Todos os pacientes em DP eram tratados com máquina cicladora. Os pacientes em TC apresentavam DRC nos estágios 2 a 5.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário de Juiz de Fora.

### Diagnóstico de fragilidade

O diagnóstico da síndrome da fragilidade baseou-se na proposta de Johansen e cols.,<sup>9</sup> e foi realizado através de entrevista presencial ou contato telefônico. Os pacientes com pontuação 0 foram considerados não frágeis (NF), com 1 ou 2 pontos, pré-frágeis (PF) e com 3 ou mais critérios, frágeis (F) - Tabela 1.

Tabela 1: Definição de Fragilidade<sup>9</sup>

<b>Componentes do Fenótipo de Fragilidade</b>	<b>Método de Avaliação</b>
Fraqueza Muscular*	< 75 pontos no domínio Aspecto físico do SF-36 <sup>&amp;</sup>
Exaustão**	< 55 pontos no domínio vitalidade do SF-36 <sup>&amp;</sup>
Inatividade Física**	Resposta “quase nunca ou nunca” à pergunta: “Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre?”
Perda de peso não intencional**	Redução de mais de 4,5 kg no último ano

\*A ocorrência de fraqueza muscular corresponde a dois pontos e os Componentes, \*\*exaustão, \*\*inatividade física e \*\*perda de peso não intencional equivalem a um ponto cada; <sup>&</sup>*Medical Outcomes Study 36-item-short-form health survey.*

### Dados Clínicos e Laboratoriais

Os dados relativos à idade, sexo, fenótipo negro e não negro, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), etiologia da DRC e comorbidades, medicamentos em uso (colecalférol, calcitriol, agente estimulador da eritropoiese ou AEE, sacarato de hidróxido de ferro), dados laboratoriais (creatinina sérica, hemoglobina, albumina, cálcio, fósforo, paratormônio molécula intacta – PTH-i, hormônio estimulador da tireóide ultra-sensível - TSH-us) e o Kt/V dos pacientes em tratamento hemodialítico foram obtidos dos prontuários dos participantes quando da avaliação da fragilidade. A

TFG foi estimada a partir da creatinina sérica através da fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*<sup>11</sup> e a DRC estagiada segundo o critério do K/DOQI da *National Kidney Foundation*.<sup>12</sup>

### Análise Estatística

As características dos pacientes, incluindo dados demográficos, clínicos e laboratoriais são apresentadas como Média±DP ou número de observações (percentagem do total) para as variáveis normais e, em mediana, para as variáveis não normais, por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os grupos foi realizada por ANOVA one-way com análise *post hoc* de Tukey.

Foi realizado o teste qui-quadrado para identificar as variáveis categóricas associadas estatisticamente com a fragilidade e a correlação de postos tau b de kendall para medir a associação entre variáveis identificadas e o construto fragilidade.

O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados pelo software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## RESULTADOS

Como demonstrado na tabela 2, as características dos pacientes que compuseram os grupos de tratamento não foram diferentes quanto à idade, sexo e raça. A prevalência de fragilidade foi ligeiramente inferior entre as mulheres e nos indivíduos de fenótipo negro. Porém, o IMC entre os grupos foi diferente, sendo o grupo HD o único que apresentou índices normais.

Não houve diferença entre os grupos quanto à etiologia da DRC, à ocorrência de comorbidades e ao uso de AEE. O tratamento com vitamina D nas formas ativa e

não ativa foi diferente entre os grupos, assim como os níveis laboratoriais de creatinina, albumina, hemoglobina, cálcio, fósforo, PTH-i e TSH-us (tabela 2).

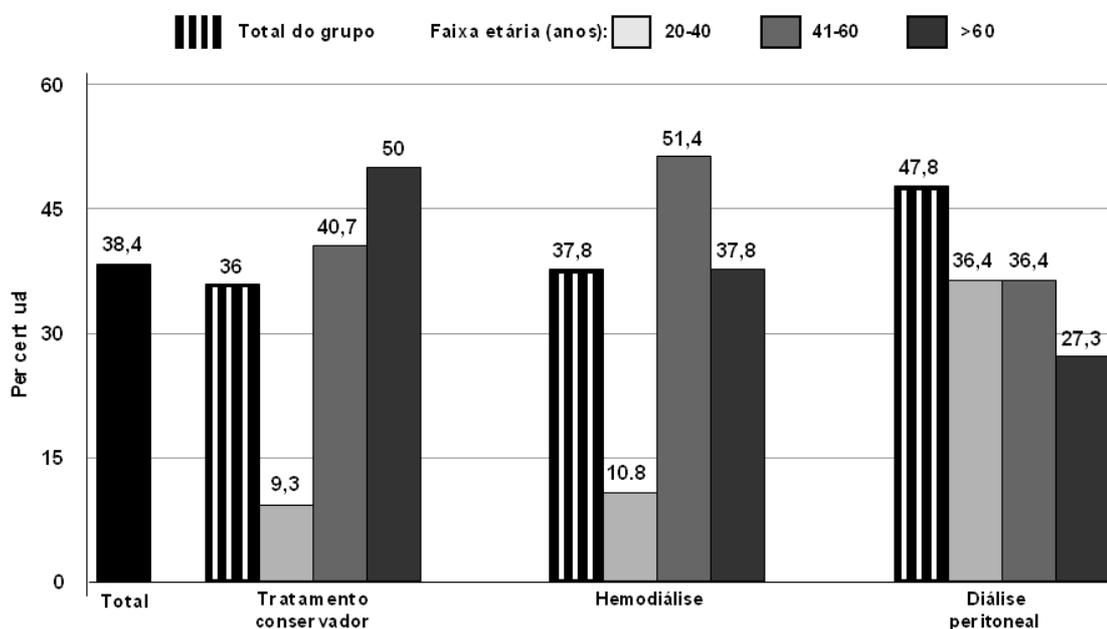
Tabela 2: Descrição dos parâmetros demográficos, clínicos e bioquímicos dos participantes do estudo.

VARIÁVEIS	Total (n=146)	TC <sup>α</sup> (n=86)	HD <sup>β</sup> (n=37)	DP <sup>γ</sup> (n=23)	valor de p
Idade (anos)	57,7 ± 13,1	59,9 ± 12,5	55,3 ± 11,9	53,5 ± 15,7	NS
Sexo Feminino, n(%)	72 (49,3)	37 (43)	20 (54,1)	15 (65,2)	NS
Fenótipo Negro, n(%)	56 (38,4)	49 (57)	20 (54,1)	6 (26,1)	NS
IMC <sup>ε</sup> (kg/m <sup>2</sup> ), média±DP	25,9 ± 5,0	27,3 ± 4,8	23,2 ± 3,9	25 ± 5,2	NS
Tabagismo, n(%)	16 (11%)	12 (14%)	4 (10,8%)	0 (0%)	NS
Estágio da DRC, N(%)					0,000*
2	3 (2,1)	3 (3,5)	0 (0)	0 (0)	
3	37 (25,3)	37 (43)	0 (0)	0 (0)	
4	35 (24)	35 (40,7)	0 (0)	0 (0)	
5	71 (48,6)	11 (12,8)	37 (100)	23 (100)	
Etiologia da DRC, n(%)					NS
Hipertensão Arterial (HA)	24 (16,4)	18 (20,9)	3 (8,1)	3 (13)	
Diabetes Mellitus (DM)	24 (16,4)	13 (15,1)	4 (10,8)	7 (30,4)	
Glomerulonefrite	37 (25,3)	15 (17,4)	15 (40,5)	7 (30,4)	
Indeterminada/Outras Comorbidades, n(%)	61(41,9)	40(46,6)	15(40,5)	6(26,2)	NS
Ausente	7 (4,8)	6 (7)	1 (3,7)	0 (0)	
HA	84 (57,5)	35 (24)	32 (86,4)	17 (53,1)	
DM	10 (6,8)	10 (6,8)	0 (0)	0 (0)	
Outra	87 (59,5)	33 (22,6)	24 (64,8)	19 (82,6)	
Tratamento, n(%)					
AEE <sup>ξ</sup>	69 (47,3)	15 (17,4)	35 (94,6)	19 (82,6)	NS
Vitamina D <sup>ζ</sup>	31 (21,2)	12 (14)	24 (37,1)	5 (21,7)	0,000
Ferro Venoso <sup>η</sup>	31 (21,2)	3 (3,5)	28 (75,7)	23 (100)	0,000
Creatinina (mg/dL), média±DP	7,1±5,4	2,7±3,1	11,4±3,4	10,9±5,3	0,000* <sup>¶</sup>
PTH-i (pg/ml), média±DP	486±484,3	240,2±237,1	646,9±546,6	763±530,3	0,000* <sup>¶</sup>
Hemoglobina (g/dL), média±DP	12,2 ± 2,2	12,9 ± 2,0	11,2 ± 2,2	11,3 ± 2,0	0,000* <sup>¶</sup>
Albumina (g/dL), média±DP	3,9±0,7	4,2±0,3	3,9±0,8	3,4±0,2	0,000* <sup>¶</sup>
Cálcio (mg/dL), média±DP	9,4 ± 1,0	9,7 ± 1,0	9,0 ± 0,9	9,3 ± 0,8	0,001*
Fósforo (mg/dL), média±DP	5,1 ± 1,9	3,9 ± 0,9	6,4 ± 1,9	7 ± 1,5	0,000* <sup>¶</sup>
Ca x P <sup>θ</sup> (mg/dL), média±DP	47,7 ± 19,4	36,7 ± 11,2	58,8 ± 19,8	66 ± 16,5	0,000* <sup>¶</sup>
TSHus <sup>ζ</sup> (UI/mL), média±DP	3,1 ± 2,9	2,4 ± 2,2	3,4 ± 3,4	4,9 ± 2,6	0,007 <sup>¶</sup>
Kt/V, média±DP	0 (0)	0 (0)	1,4 ± 0,3	0 (0)	

<sup>α</sup>TC= Tratamento conservador; <sup>β</sup>HD= Hemodiálise; <sup>γ</sup>DP= Diálise peritoneal; <sup>ε</sup>IMC= índice de massa corporal; <sup>ξ</sup>AEE= Agente estimulador da eritropoiese; <sup>ζ</sup>Vitamina D= calcitriol ou colecalciferol; <sup>η</sup>Ferro venoso= Sacarato de hidróxido de ferro; <sup>θ</sup>Produto cálcio versus fósforo; <sup>ζ</sup>TSH-us= hormônio estimulador da tireóide ultra-sensível; NS= não significativo; \*Comparação entre TC e HD, <sup>¶</sup>Comparação entre TC e DP; <sup>§</sup>Comparação entre HD e DP; Kt/V não realizado nos pacientes em DP

A figura 1 mostra que o fenótipo de fragilidade foi diagnosticado em 38,4% dos pacientes com DRC e a prevalência não foi diferente se os pacientes estavam em TC (36%), HD (37,8) ou DP (47,8%) ( $p > 0,05$ ). Também pudemos observar que a síndrome frágil foi diagnosticada em pacientes não idosos em todas as modalidades de tratamento.

Figura 1. Prevalência da fragilidade na doença renal crônica de acordo com o grupo de tratamento e faixa etária.



A presença de um estado pré-frágil, ou seja, a ocorrência de uma ou duas variáveis da síndrome frágil foi observada em 39,7% dos pacientes e também não se mostrou estatisticamente diferente entre os pacientes em TC (39,5%), HD (40,5%) e DP (39,1%) (dados não apresentados).

A frequência das anormalidades que compõem o fenótipo da fragilidade é apresentada na tabela 3. Entre os componentes da síndrome frágil, a inatividade física ( $p = 0,003$ ) e a perda não intencional de peso ( $p = 0,000$ ) foram as variáveis com frequências estatisticamente diferentes entre os grupos de tratamento.

Tabela 3: Ocorrência dos componentes de Fragilidade entre os grupos não frágil, pré-frágil e frágil.

<b>Componentes do Fenótipo de Fragilidade</b>	<b>Não Frágil</b>	<b>Pré Frágil</b>	<b>Frágil</b>	<b>valor de p</b>
Fraqueza (< 75 pontos no SF-36)	0%	11,5%	100%	0,000 <sup>1,2</sup>
Exaustão (< 55 pontos no SF-36)	0%	6,6%	46,6%	0,000 <sup>1,2</sup>
Inatividade Física (%)	0%	83,6%	86,2%	0,000 <sup>1,3</sup>
Perda de peso (%)	0%	8,2%	20,7%	0,000 <sup>1,2,3</sup>

O componente fraqueza equivale a dois pontos se a pontuação no SF-36 for inferior a 75 pontos;

O componente e exaustão equivale a um ponto se a pontuação for inferior a 55 no SF-36;

<sup>1</sup>Comparação entre frágil e não frágil; <sup>2</sup>Comparação entre frágil e pré-frágil e <sup>3</sup>Pré-frágil e não frágil.

A tabela 4 mostra as características demográficas, clínicas e laboratoriais que se associaram com a ocorrência da síndrome frágil. A fragilidade se correlaciona negativamente com o não uso de vitamina D e o nível sanguíneo de hemoglobina e positivamente com o nível sérico de PTH-i.

Tabela 4: Correlação entre Fragilidade e variáveis do estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>valor de r</b>	<b>valor de p</b>
Idade	.052	0,429
Raça	.099	0,209
Estágio da DRC	.116	0,118
IMC	.063	0,333
Tabagismo	.059	0,456
Etiologia da DRC	.114	0,108
Comorbidades	.077	0,476
AEE	.050	0,527
Ferro Venoso	-.046	0,562
Vitamina D	-.167	0,031*
Hemoglobina	-.147	0,028*
PTH-i	.161	0,031*
Cálcio	-.035	0,612
Fósforo	.081	0,236

\*p <0,05

## DISCUSSÃO

O fenótipo de fragilidade tem sido associado a desfechos adversos entre os indivíduos idosos na população geral, mas a prevalência e o significado da sua ocorrência entre os pacientes com DRC ainda são pouco estudados.

O termo “fragilidade” tem sido utilizado para caracterizar um grupo de adultos idosos mais fracos e mais vulneráveis. Os resultados de estudos recentes têm ajudado a melhor definir as características clínicas e fisiológicas da fragilidade e destacar a vulnerabilidade do idoso frágil a desfechos adversos. A palavra “fragilidade” é frequentemente empregada na geriatria clínica e descreve a combinação de fraqueza muscular, fragilidade óssea, susceptibilidade a quedas, vulnerabilidade a trauma e a infecção, risco aumentado para ocorrência de delírio, instabilidade da pressão arterial e limitação acentuada das capacidades físicas. Fried e cols.<sup>6</sup> definiram a fragilidade como uma síndrome que engloba traços clínicos associados ao processo de envelhecimento, tais como fraqueza, fadiga, perda de peso, desequilíbrio, baixo nível de atividade física, perda de peso, atividade e processamento motor mais lentos, exclusão social, alterações cognitivas leves e vulnerabilidade aumentada a estressores.

A associação entre a queda da TFG ou necessidade de TRS com a prevalência de fragilidade e a redução das capacidades físicas e funcionais têm recebido especial atenção nos últimos anos. Shilipak e cols.<sup>8</sup> avaliaram a prevalência de fragilidade em uma coorte de pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos) e observaram uma taxa geral de 15% entre os pacientes que apresentavam DRC. As chances de fragilidade foram inversamente relacionadas à TFG, sendo que um quinto dos participantes com menos que 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> foram caracterizados como frágeis. Prevalência de fragilidade semelhante foi descrita por Wilhelm-Leen e cols.<sup>10</sup> entre pacientes com DRC de moderada a leve (a maioria dos quais apresentavam idade

> 60 anos). Nesse trabalho, os autores encontraram, aproximadamente, uma probabilidade duas vezes maior de ser frágil quando compararam pacientes com DRC e indivíduos com função renal normal. Já nos pacientes com DRC em TRS, a fragilidade além de ser extraordinariamente mais prevalente (chegando a atingir 68%), também foi caracterizada em pacientes não idosos. No nosso estudo, 38,4% dos pacientes com DRC eram frágeis, com prevalência igualmente distribuída entre as modalidades de tratamento conservador, hemodialítico e diálise peritoneal. Confirmamos também, que o construto de fragilidade ocorre em pacientes não idosos com DRC e em TRS. Uma contribuição nova do nosso estudo foi a observação da ocorrência de fragilidade em pacientes não idosos com DRC e em tratamento conservador. Portanto, a falta de uma interseção entre a idade e a fragilidade sugere que a fragilidade ou seus componentes são relevantes entre pacientes com DRC, sejam eles idosos ou não.

Em seu trabalho, Shlipak e cols.<sup>8</sup> observaram que a maior probabilidade de fragilidade em pacientes idosos com DRC comparativamente aos participantes com função renal normal permaneceu estatisticamente diferente após múltiplos ajustes para variáveis confundidoras, entre elas a raça e o sexo. Os autores destacam a maior frequência do diagnóstico de fragilidade particularmente entre as mulheres de cor negra (34%), o que diferenciou de nossos achados de síndrome frágil menos frequente nas mulheres de raça negra, em todo espectro da DRC.

No nosso estudo, foi observada uma alta frequência dos componentes clínicos da síndrome frágil em todos os grupos de pacientes estudados, com exceção da perda não intencional de peso que foi menos frequente, porém mais prevalente nos pacientes submetidos à DP. Chamam a atenção os altos percentuais de inatividade física (estaticamente mais frequente entre os pacientes hemodialisados) pela sua importância na manutenção da capacidade funcional, na redução da sarcopenia, na

melhoria do condicionamento cardiovascular e, por conseguinte, na prevenção e no tratamento das complicações e co-morbidades observadas na DRC, causada principalmente pela hipertensão arterial e pelo diabetes mellitus, como nos nossos pacientes.

O nosso estudo não nos permite determinar a associação entre a DRC e a fragilidade, particularmente entre os pacientes não idosos, embora a ocorrência frequente de alterações inflamatórias e metabólicas possa contribuir. De fato, mediadores de declínio funcional aumentado, tais como estresse oxidativo elevado, endocrinopatias (deficiência do hormônio do crescimento, testosterona, hipotireoidismo), altos níveis das citocinas inflamatórias, tais como, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ , são comuns na DRC e têm sido relatados também na fragilidade.

Um achado comum na DRC é a presença de anemia, complicação que limita a atividade física, associada à fraqueza e determinante da fadiga, todos componentes da síndrome frágil. Em nossos dados, embora tenhamos observado uma relação inversa entre a fragilidade e o nível de hemoglobina, esta se encontrava na faixa recomendada pelo K/DOQI<sup>12</sup> e SBN<sup>13</sup>, não sendo observada correlação entre o uso de AEE e fragilidade.

Outra possibilidade seria a ocorrência de anorexia e de náusea determinando limitação da ingestão alimentar, perda de peso e sarcopenia. Embora a anorexia e a náusea pudessem explicar a maior ocorrência de fragilidade nos pacientes em HD e DP, a presença destes sintomas é incomum nos pacientes em TC, particularmente quando a TFG encontra-se acima de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, como foi o caso da maioria dos nossos pacientes. Adicionalmente, o estado inflamatório observado em todo espectro da DRC pode contribuir para a perda do apetite e consequente desnutrição. Contudo, a observação de níveis de albumina na faixa recomendada nos pacientes

em TC e HD nos permite afastar a desnutrição como causa de fragilidade nos pacientes avaliados.

Distúrbios metabólicos como a acidose metabólica e distúrbios mineral e ósseo são comuns na DRC e podem favorecer a ocorrência da fragilidade. Algumas das consequências adversas decorrentes da acidose metabólica, tais como perda acentuada da massa muscular, doença óssea, anormalidades na secreção do hormônio de crescimento e tireoideano são particularmente importantes para tornar o paciente com DRC mais predisposto a desenvolver a síndrome frágil. Infelizmente, a indisponibilidade dos valores de bicarbonato sanguíneo em todos os pacientes estudados limitou avaliar o impacto da acidose metabólica na prevalência da fragilidade.

A relação entre os níveis inadequados de 25-OH-vit D e fragilidade em sujeitos não portadores de DRC é conhecida.<sup>14,15</sup> Níveis séricos insuficientes de 25-OH-vit D têm sido associados ao aumento da dor<sup>16</sup>, à piora da função muscular<sup>17</sup>, a fraturas<sup>18,19</sup>, à sarcopenia<sup>20</sup> e é comum em pacientes com DRC.<sup>21</sup> É sabido que a reposição de vitamina D, seja na sua forma ativa ou não, melhora as funções neuromuscular e física<sup>22-25</sup>. Porém, até o momento, não existe estudo de intervenção que demonstre o efeito salutar da reposição de vitamina D na reversão da fragilidade. Em nossa análise, observamos uma correlação inversa entre fazer uso de vitamina D (calcitriol ou colecalciferol) e fragilidade. Contudo, a falta de documentação clínica regular dos níveis de 25-OH-vit D e/ou 1,25-dihidroxivitamina D, particularmente nos pacientes em HD e DP, não nos permite afirmar se os pacientes com fragilidade apresentavam níveis insuficientes de vitamina D.

Finalmente, é importante ressaltar a correlação inversa entre níveis de PTH-i e fragilidade nos pacientes com DRC. O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação frequente da DRC, particularmente nos estágios mais avançados da

doença. O mecanismo pelo qual o hiperparatireoidismo se associa à fragilidade não pode ser estabelecido através do nosso estudo. A indisponibilidade de informações complementares associadas aos níveis séricos elevados de PTH-i e da dosagem de vitamina D nos limita a propor uma relação causal entre o hiperparatireoidismo e a fragilidade.

O nosso trabalho apresenta limitações. Primeiro, trata-se de um estudo transversal, que limita determinar se é a DRC que predispõe a fragilidade ou vice-versa. Segundo, os dados obtidos foram os disponíveis nas papeletas dos pacientes, o que limita a exploração da associação entre a fragilidade e a inflamação, o estresse oxidativo e outras alterações endocrinológicas e metabólicas comuns na DRC. Terceiro, trata-se de uma amostra composta com um número relativamente pequeno de pacientes e com representação amostral não uniforme entre os três grupos de tratamento estudados, acompanhados em um único centro.

Descrevemos um grupo de pacientes em diferentes estágios da DRC e encontramos uma alta prevalência de fragilidade, independente da faixa etária. A fragilidade e seus componentes se associam com maior mortalidade e hospitalização em pacientes em TRS<sup>9</sup> e em TC<sup>10</sup>. Até o momento, os cuidados com a DRC têm sido focalizados na estabilização da TFG, diagnóstico e tratamento das complicações e comorbidades da doença, além da adequação do tratamento dialítico. A diminuição da TFG parece ser parte da queda progressiva do status funcional que predispõe a mortalidade aumentada. Se confirmada em outros estudos, a identificação da fragilidade em pacientes com DRC deveria receber intervenções especiais, objetivando preservar a independência, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ. On behalf of the Global Kidney Disease Prevention Network. *Am J Kidney Dis* 2011;57:361-70.
- 2- Wiggins J, Patel S. Management of chronic kidney disease in older adults. *Aging Health* 2010;6:41-51.
- 3- Bastos MG, Kirstajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011;33:93-108.
- 4- KurellaTamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld, CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361:1539-47.
- 5- Jassal SV, Chiu E, Hladunewich MA. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2009; 361:1612-13.
- 6- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Collaborative Research Group for the Cardiovascular Health Study: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56A:M146-M156.
- 7- Fried LP, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic Kidney Disease and Functional limitation in older people: Health, Aging and Body Composition Study. *J Am GeriatrSoc* 2006;54:750-6.
- 8- Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43:861-7.
- 9- Johansen LK,Chertow GM. Jin C. Kutner NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2960-7.
- 10- Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;7:664-71.
- 11- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Inter Med* 1999;130: 461-70.

12- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2):S1-S246.

13- Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. *J Bras de Nefrol* 2007; 29(Supl 4):24-6.

14- Ensrud KE, Ewing SK, Fredman S, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty Status in Older Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5266-73.

15- Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:69-75.

16- Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2010;13:340-6.

17- Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:455-60.

18- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.

19- Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:96-102.

20- Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.

21- Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D Status of Chronic Kidney Disease Patients Living in a Sunny Country. *Journal of Renal Nutrition* 2008;18:408-14.

22- Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 2004;33:589-95.

23- Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC, Teixeira B, Lazaretti-Castro M. Treatment of Vitamin D Deficiency Increases Lower Limb Muscle Strength in Institutionalized Older People Independently of Regular Physical Activity: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.

24- Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D on Muscle Strength and Mobility in Older Women with Vitamin D Insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-68.

25- Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, et al. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation upon Musculoskeletal Health in Postmenarcheal Females. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4643-51.

### 7.3. Artigo 3

## Fragilidade na Doença Renal Crônica: Prevalência e fatores associados

Henrique Novais Mansur; Júlio César Moraes Lovisi; Fernando Antônio Basile Colugnati, Nádia Resende Barbosa Raposo; Marcus Gomes Bastos

### RESUMO

Fragilidade é um estado de vulnerabilidade fisiológica comum em idosos. Em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), manifesta-se com uma maior prevalência do que em sujeitos saudáveis, acometendo também pessoas não idosas. O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de fragilidade em pacientes com DRC em estágio pré-dialítico e verificar possíveis fatores associando fragilidade e DRC. O estudo foi realizado em 61 pacientes em pré-diálise nos estágios 3 a 5 da DRC. Para avaliação da fragilidade, foram utilizados os critérios propostos por Johansen et al. (2007), utilizando os seguintes critérios e pontuação: fraqueza muscular pelo domínio função física < 75 pontos, através do instrumento de avaliação da qualidade de vida, SF-36 (2 pontos), exaustão pelo domínio vitalidade < 55 pontos, através do SF-36 (1 ponto), inatividade física por questionamento ao paciente sobre a prática regular de atividade física, sendo que, caso respondesse “nunca” ou “quase nunca”, eram pontuados (1 ponto) e perda de peso não intencional, maior que 4,5 Kg no último ano (1 ponto). Os grupos foram divididos em Não Frágeis (NF), quando a pontuação foi menor que 3 pontos e Frágeis (F), quando a pontuação foi maior ou igual a 3 pontos. Foram avaliados os dados sociodemográficos, tais como, idade, sexo e raça auto relatada, os marcadores inflamatórios IL-6, TNF- $\alpha$  (ELISA), PCR-us (Turbidimetria), a função endotelial (vasodilatação fluxo mediada – VDFM), a composição corporal (DXA) e a vitamina D (cromatografia líquida de alta eficiência - HPLC). Os dados foram apresentados descritivamente como média e desvio padrão

ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com as variáveis. Para as diferenças entre os grupos utilizamos teste *t* de *student* para grupos independentes e o teste de *Mann Whitney*. Utilizou-se também o teste do Qui-Quadrado para as variáveis nominais. Para as correlações utilizou-se a correlação de Spearman e, posteriormente, realizou-se a análise de regressão logística simples bivariada e multivariada. A prevalência de fragilidade foi de 42,6%, sendo mais frequente entre os pacientes idosos ( $64,9 \pm 10,3$  anos), do sexo feminino (57,7%), com maior massa gorda ( $24,6 \pm 8,7$  Kg), com maior percentual de pacientes com osteoporose (23,1%), pior função endotelial (34,6% com menos de 10% de VDFM), maior PTH-i (248,8 pg/ml) e menor índice de saturação de transferrina ( $30,1 \pm 11,1\%$ ). A fragilidade correlacionou-se com massa gorda ( $p= 0,04$ ;  $r=0,025$ ), VDFM ( $p= 0,004$ ;  $r=-0,367$ ) e PTH-i ( $p= 0,01$ ;  $r=0,30$ ). Na análise de regressão bivariada, as mulheres (OR= 3,41; IC 95%= 1,17-9,93), idosos (OR=3,0; IC 95%= 1,03-8,73), obesos (OR=3,06; IC 95%= 0,82-11,44) e aqueles com pior função endotelial (OR= 2,83; IC 95%= 0,99-8,13), apresentaram mais chance de serem frágeis. Na análise multivariada, o sexo (OR= 11,32; IC 95%= 2,30-55,67), a idade avançada (OR=4,07; IC 95%= 1,02-16,20), a obesidade (OR= 6,63; IC 95%= 0,82-11,44) e a disfunção endotelial (OR= 3,86; IC 95%= 1,00-14,88) mantiveram-se como fatores fortemente associados à fragilidade. Nos pacientes estudados, a fragilidade foi prevalente e observada em participantes não idosos, associando-se também com fatores frequentemente verificados na literatura, tais como idade, massa gorda e sexo feminino. Associou-se também com disfunção endotelial, sugerindo um possível mecanismo relacionando DRC e fragilidade.

## INTRODUÇÃO

O fenótipo de fragilidade é mais comumente descrito em idosos, e caracteriza-se por redução das reservas funcionais e da resposta a estímulos estressores (HAMERMAN, 1999), ocasionando maior risco de quedas, de hospitalização, de institucionalização e de óbitos. Manifesta-se pela perda de peso, de força, de exaustão e pela baixa capacidade de se exercitar (FRIED, 2004).

Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) são mais susceptíveis a apresentarem fragilidade, decorrente, provavelmente, de maior associação com anemia, inflamação, dislipidemia, alterações osteomioarticulares como distúrbio mineral ósseo e disfunção muscular, além das doenças cardiovasculares.

Shilipak et al. (2004) encontraram uma prevalência de 15% de fragilidade em pacientes idosos com DRC quando comparados àqueles sem a doença (6%). Já Johansen et al. (2007) obtiveram 67% de fragilidade em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, apesar de utilizarem um critério diferente daquele proposto por Shilipak et al. (2004) para avaliação da fragilidade. Porém, nesse estudo, mesmo nos pacientes com menos de 40 anos, a fragilidade foi altamente prevalente (44%). Em outro estudo sobre fragilidade e DRC em pacientes em tratamento conservador (TC), desenvolvido por Wilhem-Leen et al. (2009), observaram associação entre níveis menores de taxa de filtração glomerular (TFG) e maior risco de fragilidade. Aqueles com TFG maior que 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> apresentaram 2 vezes mais chances de serem frágeis e aqueles com TFG menor que 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o risco de fragilidade foi 6 vezes maior.

No Brasil, há somente um trabalho sobre Fragilidade na DRC (MANSUR, DAMASCENO E BASTOS, 2012) e, na literatura internacional, ainda são poucos os estudos que verificam a relação entre fragilidade e DRC no TC. Além disso, identificar

os fatores associados à fragilidade, significa identificar os sujeitos mais vulneráveis e, com isso, otimizar as estratégias de intervenção.

Em virtude desta escassez de dados na literatura e das possíveis associações de fragilidade e DRC em particular, nosso estudo objetiva verificar a prevalência de fragilidade em nosso serviço e os fatores associados em pacientes em TC.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Amostra**

Dos 388 pacientes avaliados no Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, 97 preencheram os critérios de inclusão e não inclusão. Contudo, 36 não foram incluídos no estudo devido às razões apresentadas na figura 1, restando 61 pacientes. Todos eram adultos, de ambos os sexos, nos estágios 3 a 5 da DRC e encontravam-se em tratamento conservador. O estudo foi do tipo transversal.

Não foram incluídos os pacientes que possuíam condições clínicas diagnosticadas pelo médico como contra-indicação para participar das avaliações físicas, tais como neuropatias graves, gota, amputações, sequelas físicas graves de acidente vascular encefálico, trombose vascular profunda, doença de parkinson, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias e HIV positivo. Além disso, também não foram incluídos pacientes que apresentarem declínio cognitivo pelo instrumento Mini Exame do Estado Mental, desenvolvido originalmente por Folstein et al. (1975), traduzido e adaptado por Brucki et al. (2003). Os pontos de corte para declínio cognitivo foram de acordo com a escolaridade do paciente, como a seguir: Analfabetos = 19 pontos; 1 a 3 anos de escolaridade = 23 pontos; 4 a 7 anos de escolaridade = 24 pontos; > 7 anos de escolaridade = 28.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o número 1500.191.2008.

#### Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos avaliados foram, idade, sexo e raça auto relatada. Os dados foram retirados dos prontuários dos pacientes.

#### Avaliação da função renal e comorbidades

O diagnóstico e estadiamento da DRC foram estabelecidos segundo o NKF KDOQI™ (2002). A TFG foi estimada com a fórmula MDRD (NKF, 2002), a partir da dosagem da creatinina sérica. A lesão do parênquima renal foi documentada pela ocorrência anormal de proteinúria e/ou hematúria glomerular.

Adicionalmente, foi avaliada a frequência da doença de base e as comorbidades mais comuns associadas à DRC, com base na análise do prontuário dos pacientes.

#### Avaliação da composição corporal

Para avaliação da composição corporal, foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), calculado a partir da divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da estatura, em metros e a absorciometria de dupla energia de raios X (DXA) de corpo inteiro, com a composição corporal, determinado pelo software LUNAR EXPERT, versão 8.2 (GE LUNAR).

#### Avaliações Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados através de coleta de sangue, após jejum de 12 horas, e armazenados em um freezer a - 80°C, para posterior análise.

Para a avaliação das citocinas fator de necrose tumoral alfa (DuoSet R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA) e interleucina 6 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) foram seguidos os protocolos específicos do fabricante.

O nível sérico de 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vit D) foi determinado pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), como descrito por Melhus et al. (2010) e foi considerado adequado quando superior a 30 ng/mL.

### Função Endotelial

Para avaliação da função endotelial, um avaliador cego em relação à classificação da fragilidade utilizou um aparelho de ultrassom da marca Phillips - Envisor, equipado com transdutor linear de alta frequência (7-12 MHz.) com software para análise cardíaca e vascular.

Os indivíduos foram examinados em jejum, pela manhã. Foi recomendada a suspensão da cafeína e do fumo no dia do exame. No caso de indivíduos do sexo feminino, as pacientes não foram avaliadas durante o período menstrual.

O paciente permaneceu por pelo menos 10 minutos em repouso, na posição supina, em uma sala com temperatura controlada. O ECG foi monitorizado em 1 canal (CM5). A artéria braquial foi insonada longitudinalmente junto à fossa antecubital. Um manguito de aferição da pressão arterial (PA) foi posicionado no braço. Foram utilizados marcadores anatômicos para o correto posicionamento do transdutor e obtenção das medidas da artéria braquial. As medidas dos diâmetros da artéria braquial foram obtidas junto à onda R do ECG. Foi ainda obtido o Doppler da artéria braquial. Após a obtenção das imagens basais – bidimensional e Doppler, o manguito foi insuflado até uma pressão supra-sistólica (50 mmHg acima da PA sistólica) por 5 minutos. Após este tempo, soltou-se o clipe com rápida liberação do manguito e foram então gravadas as imagens e Doppler da artéria braquial por 5 minutos.

A vasodilatação fluxo mediada foi mensurada com o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais. A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal.

Foi adotado o valor menor que 10% de variação entre as 5 medidas pré e pós hiperemia como ponto de corte para verificar se a vasodilatação fluxo mediada era normal.

### Fragilidade

Para avaliação da fragilidade do paciente, foi utilizada a proposta de Johansen et al. (2007), conforme apresentada na tabela abaixo.

Tabela 1: Avaliação da Fragilidade proposta por Johansen et al. (2007)

Componentes da Fragilidade	Método de Avaliação
Fraqueza muscular	Domínio da função física (SF-36) < 75 pontos
Exaustão	Domínio da vitalidade (SF-36) < 55 pontos
Inatividade física	Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre? Diariamente; 4 a 5 vezes por semana; 2 a 3 vezes por semana; quase nunca; nunca. Se responderam “quase nunca ou nunca”, eram considerados inativos.
Perda de peso não intencional	Sub ou malnutrido, caquexia, avaliada por dados “abstratos” (avaliação do prontuário do paciente) dentro de 30 dias antes da entrada no estudo.

A pontuação referente a cada critério foi: fraqueza muscular – 2 pontos; exaustão, inatividade física e perda de peso não intencional – 1 ponto cada, totalizando 5

pontos. O paciente que obtivesse de 0 a 2 pontos, foi denominado não frágil (NF) e aquele que obtivesse 3 ou mais pontos, foi denominado frágil (F).

## ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra para identificação dos pacientes frágeis na DRC, considerando uma proporção estimada de 67%, com erro de 5% e população total de 388 indivíduos foi de 116 sujeitos.

Para análise dos dados, foi utilizado o software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. CHICAGO, ILLINOIS), e STATA 11.0 (STATA CORP LP. COLLEGE STATION, TEXAS). As estatísticas descritivas utilizadas foram média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com as variáveis do estudo.

Os pacientes que não conseguiram realizar algum teste físico, mediante a metodologia de aplicação dos mesmos, por exemplo, pressão arterial maior que 180/100 mmHg, foram pontuados positivamente como critério de fragilidade.

Após o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade, avaliaram-se as diferenças entre os grupos frágeis e não frágeis quanto às variáveis de estudo pelo teste *t* de *student* para grupos independentes, quando os dados apresentaram distribuição normal e o teste de *Mann Whitney*, quando se apresentaram com distribuição não normal (Cr; TFG, Glicose, PTH-i, TSH, LDL, VLDL, TGL, Fe, Ferritina, PCR-us, TNF- $\alpha$  e IL-6). Utilizou-se também o teste do Qui-Quadrado para as variáveis nominais.

Para as correlações entre a pontuação do escore de fragilidade e as variáveis do estudo, utilizou-se a correlação de Spearman, por se tratar de uma escala ordinal de 6 pontos (0-5 pontos).

Posteriormente, categorizamos as variáveis e foi realizada a análise de regressão logística simples bivariada, utilizando, no modelo, todas as variáveis

independentes que apresentaram razão de chance com significância estatística menor que 20%. A seguir, foi feita uma análise de regressão logística multivariada com estas variáveis, sendo que permaneceram no modelo as que apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O fluxograma abaixo demonstra o processo de seleção dos pacientes do estudo.

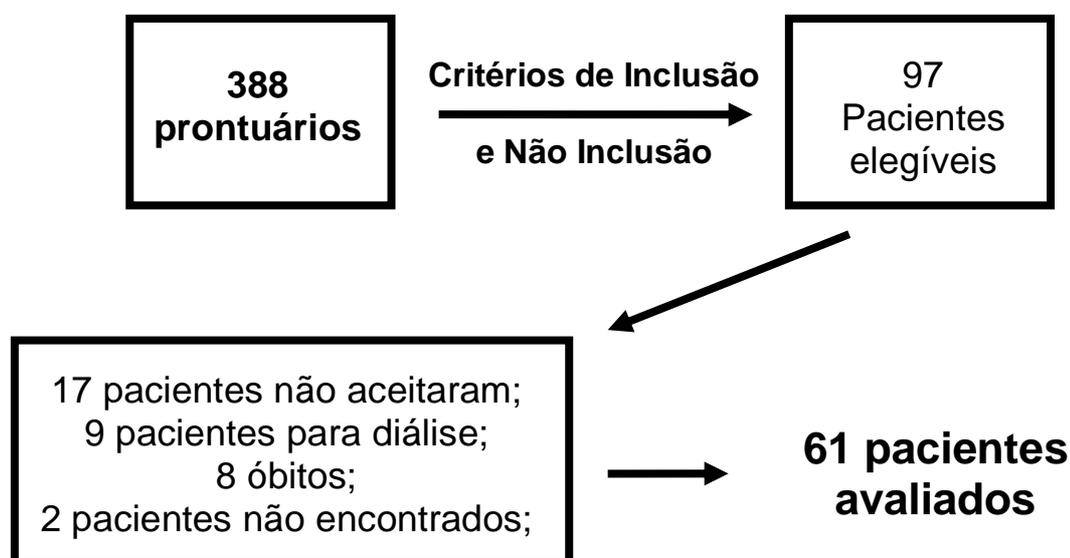


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção da amostra do estudo.

Na tabela 1, apresentamos a descrição das variáveis demográficas, laboratoriais e clínicas e observamos que o grupo F era composto por mais mulheres e com média de idade superior à do grupo NF. Apesar de a raça branca ser mais prevalente no grupo F, esta não representou diferença estatística.

O grupo F também apresentou maior peso de massa gorda, maior prevalência de osteoporose, maior nível sérico de PTH-i, menor índice de saturação de transferrina e menor vasodilatação fluxo mediada.

Não houve diferença entre os grupos quanto à raça, massa magra, tabagismo, estágio da DRC, doença de base e comorbidades, tipo de medicação administrada ao paciente e quanto às variáveis laboratoriais (creatinina, TFG, glicemia, TSH-us, colesterol total, ferritina, hemoglobina, 25OHD, cálcio, fósforo, HCO<sub>3</sub> e albumina e os marcadores inflamatórios – PCR-us, IL-6 e TNF- $\alpha$ ).

Tabela 1: Descritiva dos dados demográficos, laboratoriais e clínicos.

	Total (n=61)	Não Frágil (n=35)	Frágil (n=26)	valor de p
Idade (anos)	60,5 $\pm$ 11,5	57,3 $\pm$ 11,4	64,9 $\pm$ 10,3	0,009*
Sexo Feminino, n(%)	25 (41,0%)	10 (28,6%)	15 (57,7%)	0,02*
Raça Negra	33 (54,1%)	22 (62,9%)	11 (42,3%)	0,11
Classificação IMC				0,362
Desnutrido (< 18,4 kg/m <sup>2</sup> )	2 (3,3%)	1 (2,9%)	1 (3,8%)	
Eutrófico (18,5 a 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	20 (32,8%)	14 (40%)	6 (23,1%)	
Sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	22 (36,1%)	13 (37,1%)	9 (34,6%)	
Obeso ( $\geq$ 30,0 kg/m <sup>2</sup> )	17 (27,9%)	7 (20%)	10 (38,5%)	
Massa gorda (kg)	22,1 $\pm$ 8,2	20,3 $\pm$ 7,4	24,6 $\pm$ 8,7	0,05*
Massa magra (kg)	46,6 $\pm$ 11,3	48,5 $\pm$ 9,7	44,1 $\pm$ 12,9	0,148
Circunferência abdominal	94,14 $\pm$ 13,6	91,6 $\pm$ 13,0	97,4 $\pm$ 13,9	0,107
Tabagismo	9 (14,8%)	5(14,3%)	4 (15,4%)	0,90
Estágio da DRC				0,15
3	24 (39,3%)	17 (48,6%)	7 (26,9%)	
4	25 (41,0%)	12 (34,3%)	13 (50,0%)	
5	12 (19,7%)	6 (17,1%)	6 (23,1%)	

Doença de Base				0,42
HA	18 (29,5%)	11 (31,4%)	7 (26,9%)	
DM	11 (18,0%)	4 (11,4%)	7 (26,9%)	
Glomerulonefrite	9 (14,8%)	7(20,0%)	2 (7,7%)	
Outras/Indeterminada	23 (37,7%)	13 (37,1%)	10 (38,9%)	
Comorbidades				0,235
HA	35 (57,4%)	17 (48,6%)	18 (69,2%)	
DM	1 (1,6%)	1 (2,9%)	0 (0 %)	
DM + HA	11 (18%)	6 (17,1%)	5 (19,2%)	
Não possui	14 (23%)	11 (31,4%)	3 (11,5%)	
Osteopenia/Osteoporose				0,01*
Osteopenia	12 (19,7%)	8 (22,9%)	4 (15,4%)	
Osteoporose	6 (9,8%)	0 (0%)	6 (23,1%)	
VDFM (diferença ≥ 10%)	30 (49,2%)	21 (60%)	9 (34,6%)	0,05*
Medicação				0,29
Glicocorticoide	2 (3,4%)	0 (0%)	2 (8,0)	
Ferro Venoso	2 (3,4%)	1 (3,0%)	1 (4,0%)	
Vitamina D	2 (3,4%)	2 (6,1%)	0 (0%)	
AEE	5 (8,6%)	2 (6,1%)	3 (12,0%)	
Creatinina (mg/dL) ‡	2,3 (1,7-3,5)	2,2 (1,6-3,4)	2,4 (1,8 - 3,6)	0,53
TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) ‡	23 (16,0-39,0)	28 (18,0-41,0)	22 (14,7 - 32,2)	0,15
Glicemia (mg/dL) ‡	91 (83,5-102,5)	92 (86,0-100,0)	88,5 (79,5-104,2)	0,79
PTH-i (pg/ml) ‡	149,3 (95,4-358,5)	127,9 (84,1-264,1)	248,8 (124,3-409,7)	0,02*
TSH (µUI/mL) ‡	2,2 (1,4-3,1)	2,4 (1,4-3,3)	2,0 (1,3 - 2,7)	0,70
Colesterol Total (mg/dL)	178,0 ± 38,4	177,1 ± 36,9	179,3 ± 41,0	0,83
Ferritina (ng/dL) ‡	126,4 (79,1-202,6)	103,6 (71,3-209,9)	128,4 (89,1 - 202,2)	0,47
IST (%)	34,1 ± 12,5	37,1 ± 12,9	30,1 ± 11,1	0,02*
Hemoglobina (g/dL)	12,9 ± 1,7	13,3 ± 1,8	12,4 ± 1,6	0,07
TNF-α (pg/ml) ‡	9,7 (5,6-29,5)	10,0 (6,5-35,8)	8,6 (5,5 - 16,2)	0,27
IL-6 (pg/ml) ‡	2,7 (1,9-4,5)	2,3 (1,8-4,1)	3,2 (1,9 - 4,6)	0,22

PCR-us (mg/L) ‡	2,1 (1,3-4,1)	1,7 (1,1-4,2)	2,4 (1,5 - 4,1)	0,28
Vitamina D (nmol/L)	21,9 ± 3,8	22,1 ± 3,6	21,5 ± 4,1	0,52
Cálcio (mg/dL)	9,8 ± 1,1	9,8 ± 0,9	9,8 ± 1,4	0,79
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,9	3,8 ± 0,8	3,8 ± 1,0	0,95
Ca x P (mg/dL)	37,2 ± 9,0	36,4 ± 8,7	38,2 ± 9,4	0,45
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	23,2 ± 4,3	22,7 ± 4,8	23,7 ± 3,6	0,36
Albumina (g/dL)	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,3	0,92

‡ Variável não normal: dados apresentados em mediana (Intervalo Interquartil)

- Variável normal: média ± desvio padrão

\* p < 0,05

VDFM= vasodilatação fluxo mediada; AEE= agente estimulador de eritropoiese; TFG= taxa de filtração glomerular; IST = índice de saturação de transferrina.

A fragilidade foi diagnosticada em 25 pacientes (42,6%), dos quais 46% apresentavam idade inferior a 60 anos.

A frequência das anormalidades que compõem a síndrome da fragilidade é apresentada na tabela 2. Entre os componentes da síndrome frágil, somente a perda de peso não foi diferente entre os grupos NF e F (p=0,989).

Tabela 2: Comparação dos critérios de fragilidade entre os grupos Não Frágil, e Frágil.

	Não Frágil (n=35)	Frágil (n=26)	valor de p
Fraqueza (pontos)	84,0 ± 15,3	46,0 ± 19,0	0,0001*
Exaustão (pontos)	77,4 ± 21,6	55,8 ± 21,5	0,002*
Inatividade Física – n (%)	18 (51,5)	24 (92,4)	0,01*
Perda de Peso – n (%)	4 (11,4)	3 (11,5)	0,989

\* p < 0,05

A tabela 3 mostra as características que se associaram com a ocorrência da síndrome frágil. A fragilidade se correlacionou positivamente com massa gorda e com o nível sérico de PTH-i e negativamente com VDFM.

Tabela 3: Correlação entre as variáveis que apresentaram associação com os critérios de fragilidade.

Domínios	Variáveis	valor de r	valor de p
Composição Corporal	Osteoporose	.239	0,06
	Massa Gorda	.025	0,04*
	Massa Magra	.028	0,08
Clínico	Função Endotelial	-.367	0,004*
Laboratoriais	PTH-i	.30	0,01*
	IST	.147	0,257
	Hb	-.092	0,479

\* p < 0,05; VDFM= vasodilatação fluxo mediada (dif %);

Posteriormente, foi realizada uma análise de regressão bivariada e multivariada que estão apresentadas nas tabelas 4 e 5. Os valores de PCR-us e 25-OH-vit D não estão descritos, pois daqueles com PCR-us alterado e hipovitaminose D (25-OH-vit D < 30 ng/dL), todos compuseram o grupo frágil.

Tabela 4: Análise de regressão bivariada.

Variáveis	OR	valor de p	IC 95%	
Mulheres	3,41	0,03	1,17	9,93
> 60 anos	3,00	0,04	1,03	8,73
Sobrepeso (IMC: 25 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	1,48	0,53	0,43	5,10
Obeso (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	3,06	0,10	0,82	11,44
Circunferência abdominal (H ≥ 94 cm; M ≥ 80 cm)	2,48	0,14	0,75	8,18
Anemia (Hb ≤ 11 g/dL)	1,39	0,71	0,25	7,52
Glicemia (100 mg/dL)	1,81	0,29	0,60	5,40
Fósforo*	0,24	0,21	0,02	2,19
Cálcio (8,4 a 9,5 mg/dL)	0,77	0,63	0,28	2,17
TSH-us (4,0 µUI/mL)	2,00	0,43	0,36	11,23
Albumina sérica (3,5 mg/dL)	2,00	0,19	0,70	5,69
Colesterol total (200 mg/dL)	1,28	0,66	0,42	3,96
LDL-c (130 mg/dL)	1,09	0,91	0,26	4,54
HDL-c (H ≥ 60 mg/dL; M ≥ 50 mg/dL)	0,64	0,42	0,22	1,88
TGL (150 g/dL)	0,79	0,67	0,28	2,28

IST ( $\geq 20\%$ )	0,51	0,41	0,10	2,53
Ferritina ( $\leq 100$ ng/dL)	0,62	0,38	0,22	1,79
HCO <sub>3</sub> (22 mmol/L)	1,02	0,97	0,37	2,85
VDFM (dif $\geq 10\%$ )	2,83	0,05	0,99	8,13
TNF- $\alpha$ (pg/ml) <sup>#</sup>	1,16	0,79	0,39	3,39
IL-6 (pg/ml) <sup><math>\alpha</math></sup>	1,25	0,49	0,66	2,35
PTH-i <sup>&amp;</sup>	1,62	0,47	0,43	6,14

\* P (Estágio 3 e 4: 2,7 a 4,6 mg/dL, Estágio 5: 3,5 a 5,5 mg/dL);

# TNF- $\alpha$  (< 6.83 pg/ml; 6.83 - 19.22 pg/ml; >19.22 pg/ml)

<sup>$\alpha$</sup>  IL-6 (< 2.13 pg/ml; 2.13 - 3.9 pg/ml; >3.9 pg/ml)

& PTHi (Estágio 3: 35 a 70 pg/ml, Estágio 4: 70 a 110 pg/ml, Estágio 5: 110 a 300 pg/ml);

Tabela 5: Análise de regressão multivariada.

Variáveis	OR	P>z	IC 95%	
Sexo feminino	11,32	0,00	2,30	55,67
Idade > 60 anos	4,07	0,05	1,02	16,20
Eutrófico	1	-----	-----	-----
Sobrepeso	3,05	0,17	0,63	14,68
Obeso	6,63	0,03	1,19	36,77
VDFM	3,86	0,05	1,00	14,88

## DISCUSSÃO

Nossos dados sugerem uma elevada prevalência de fragilidade em nossos pacientes com DRC (42,6%), estando a fragilidade possivelmente associada à idade, ao sexo feminino, à obesidade e à disfunção endotelial.

A relação entre fragilidade e idade é indiscutível, pois os estudos sobre fragilidade originaram-se nessa população em decorrência do quadro clínico comum à idade avançada. Santos-Eggimann et al. (2009) compararam a prevalência de fragilidade em 10 países europeus e encontraram uma prevalência geral de 4,1% de indivíduos frágeis. Além disso, verificaram uma variação de 3,9% a 21% entre os países envolvidos na pesquisa e concluíram que esta diferença pode ocorrer devido aos diferentes fatores socioeconômicos, tais como nível educacional.

Na América do Sul, em outro estudo multicêntrico em 5 países, Alvarado et al. (2008) encontraram uma variação entre 27 a 40% de fragilidade em ambos os sexos, sendo, no Brasil, encontrado 40,6% de sujeitos frágeis.

Todas as possíveis comparações entre as prevalências e associações de fragilidade são inconsistentes devido aos múltiplos instrumentos de avaliação da fragilidade. Apesar disso, em todos estes estudos, o sexo feminino apresentou maior prevalência e razão de chance para fragilidade quando comparado ao sexo masculino.

Na DRC, os estudos existentes apontam para uma alta prevalência de fragilidade e uma forte associação com idade e gênero. No primeiro estudo sobre fragilidade na DRC, Shilipak et al. (2004), encontraram 15% de fragilidade na população com DRC comparado àqueles sem DRC, sendo mais prevalente em mulheres negras (34%) do que em mulheres brancas (20%) e em homens negros (14%) do que em brancos (10%), após avaliação de 5808 idosos de 4 clínicas de saúde nos EUA.

Já Johansen et al. (2007), em um estudo com 2275 pacientes em diálise, verificaram que 67,7% dos pacientes eram frágeis, sendo a idade e o gênero também fortemente associados à fragilidade, o que está de acordo com os resultados do nosso estudo. Porém, um dado surpreendente relacionou-se ao fato de a fragilidade também ser prevalente em pacientes mais jovens (44,4% em pacientes com menos de 40 anos e 61,1% naqueles entre 41 e 50 anos).

Na população em HD, segundo o mesmo critério de avaliação de fragilidade de Johansen et al. (2007), um outro estudo do nosso grupo encontrou fragilidade em 37,8% dos pacientes e, ao analisar a faixa etária entre 41 e 60 anos, 51,4% dos pacientes foram considerados frágeis (MANSUR, DAMASCENO E BASTOS, 2012).

Nossos resultados demonstram que 30,8% dos pacientes com fragilidade tinham menos de 60 anos (dados não demonstrados). Apesar da forte associação encontrada entre fragilidade e idade avançada, na DRC a fragilidade é prevalente também na população mais jovem. Acreditamos que isso se deva, possivelmente, à forte presença de inflamação e disfunção endotelial nos pacientes com DRC.

Em um outro estudo sobre fragilidade em pacientes com DRC, Wilhelm-Leen et al. (2009), avaliaram a presença de fragilidade em 10.256 sujeitos do estudo NHANES III, em uma amostra representativa da população americana. Na população geral, a prevalência de fragilidade foi de 2,8%. Na população com TFG < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 20,9% eram frágeis.

Após a análise multivariada, outra variável que demonstrou forte associação com fragilidade foi a obesidade, avaliada por DXA (OR= 6,63; IC 95%= 1,19 – 36,77). Apesar de a perda de peso ser um dos critérios de fragilidade, somente 11,5% dos nossos pacientes frágeis apresentaram esse critério e, sendo este um marcador de desnutrição, não acreditamos que contribuiu significativamente nos resultados, mesmo porque a média da albumina sérica de nossos pacientes, independente do grupo, foi de 3,5 ± 0,3 g/dL, sinalizando bom estado nutricional.

Contudo, o excesso de peso pode estar associado a alguns critérios utilizados e a fatores de risco tipicamente associados à fragilidade. Pacientes obesos têm maior prejuízo da função física e se exaurem mais facilmente (BAUTMANS et al., 2007), além de a obesidade induzir a um estado pró-inflamatório comum à fragilidade (LENG et al., 2007; CHANG et al., 2012). Em um recente estudo, Beavers et al. (2012) verificaram que a perda de massa gorda foi mais significante preditor de melhora da capacidade funcional do que o aumento de massa magra em idosos sobrepesos e obesos.

Fried et al. (2009), verificando a relação entre fragilidade e a desregulação de diversos sistemas fisiológicos em 704 idosas do *Women's Health and Aging Studies*, observaram que as idosas frágeis possuíam mais gordura subcutânea, avaliadas por adipometria. Da mesma forma, Sanders et al. (2011) também encontraram relação entre excesso de peso, avaliado pelo IMC, e fragilidade, avaliada por uma escala de 10 pontos, em 2437 idosas do *Cardiovascular Health Study*.

Já Alvarado et al. (2008), não encontraram associação entre alto IMC e fragilidade na população idosa latino-americana. Pela avaliação do IMC, nossos dados também não demonstram associação com fragilidade ( $p=0,362$ ), apesar de o grupo F possuir menos eutróficos (23,1% x 40%) e mais obesos (38,5% x 20%) do que o grupo NF.

Todavia, Hubbard et al. (2010), constataram haver relação entre IMC e fragilidade quando o sujeito era desnutrido ou sobrepeso e obeso, em especial naqueles com maior circunferência abdominal. Em nosso estudo, a circunferência abdominal não foi diferente estatisticamente entre os grupos, mas acreditamos haver uma possível diferença clínica entre os eles (F:  $97,4 \pm 13,9$  cm; NF:  $91,6 \pm 13,0$  cm).

Quanto à massa muscular, nossos dados não demonstram diferença estatística entre os grupos F e NF (48,5 kg x 44,1 kg), nem forte associação com os critérios de fragilidade ( $r= 0,028$ ;  $p= 0,08$ ), possivelmente porque os pacientes não apresentaram acidose metabólica ( $\text{HCO}_3^- = 23,2 \pm 4,3$  nmol/L), e tinham bom estado nutricional.

Wilhelm-Leen et al. (2009) e Shilipak et al. (2004), verificaram correlação entre fragilidade e estágio da DRC. Observou-se, ainda, que o risco de fragilidade aumentou em 2 vezes naqueles com DRC nos estágios iniciais da doença e em 6 vezes, naqueles nos estágios mais avançados (WILHELM-LEEN et al., 2009). Nossos dados não demonstraram forte associação entre fragilidade e estágio da DRC ( $p=0,15$ ). Porém, se observarmos o comportamento da frequência de fragilidade entre

os estágios, verificamos que o grupo F tinha 26,9% de pacientes no estágio 3, contra 48,6% do grupo NF. No estágio 4, foram 50,0% no grupo F e 34,3% no grupo NF e, no estágio 5, 23,1%, contra 17,1%.

Nenhum estudo encontrado associou fragilidade com doença de base ou comorbidade dos pacientes com DRC. Em nosso estudo, apesar de não haver associação estatística, chama-nos a atenção a maior prevalência de DM como doença de base no grupo F do que no NF (26,9 x 11,4%), e a maior prevalência de HA como comorbidade (69,2% x 48,6%).

Também não encontramos estudos sobre distúrbios minerais ósseos, diretamente relacionados com a fragilidade. Entretanto, nossos dados merecem atenção, uma vez que todos os pacientes do grupo F apresentaram Osteoporose, o que foi significativo quando comparado ao grupo NF ( $r= 0,01$ ), apesar não haver diferença entre os grupos em possíveis variáveis intervenientes, tais como o Ca ( $p= 0,79$ ), P ( $p= 0,95$ ), TSH-us ( $p= 0,70$ ) e vitamina D ( $p= 0,52$ ). Porém, quando correlacionamos Osteoporose com os critérios de fragilidade, encontramos uma associação mais fraca ( $p= 0,06$ ;  $r= 0,239$ ).

Um dos fatores que podem explicar essa relação pode ser hiperparatireoidismo secundário, que é considerado uma consequência da desordem óssea e que, no grupo F, estava muito mais elevado que no NF ( $p= 0,02$ ) e correlacionou-se com os critérios de fragilidade ( $p= 0,01$ ), apesar de também perder força estatística nas análises de regressão (OR= 1,62; IC 95%= 0,43 – 6,14;  $p= 0,47$ ). As demais variáveis intervenientes no metabolismo mineral ósseo, que não foram diferentes entre os grupos F e NF, apesar de não significativas, apresentaram-se como protetoras na análise bivariada (OR Ca= 0,24; IC 95%= 0,28 – 2,17; OR P= 0,77; IC 95%= 0,02-2,19). Cabe ainda notar que o uso de glicocorticóide e de vitamina D não foi diferente

entre os grupos ( $p= 0,29$ ) e, provavelmente, não interferiu na relação entre fragilidade e metabolismo ósseo.

A vitamina D tem sido associada à fragilidade em diversos estudos na população idosa sem DRC (SHARDELL et al., 2009; ENSRUD et al., 2010; 2011; WILHELM-LEEN et al., 2010). Contudo, o trabalho de Fried et al. (2009), também em idosos sem DRC, não encontrou associação entre fragilidade e vitamina D. O mesmo ocorreu em nossos resultados, possivelmente devido a ambos os grupos possuírem insuficiência de vitamina D (NF:  $22,1 \pm 3,6$ ; F:  $21,5 \pm 4,1$  nmol/L), mesmo sendo os pacientes residentes em um país ensolarado. Nossos achados estão de acordo com os estudos de Cuppari et al. (2008) e Diniz et al. (2012) que também observaram baixos níveis de vitamina D na população brasileira com DRC, atribuindo este fato ao hiperparatireoidismo.

Outra possível variável relacionada à fragilidade, avaliada no estudo, foi a anemia. Na DRC, a anemia está relacionada à maior fadiga e à menor capacidade de exercício (ODDEN, WHOOLEY e SHILIPAK, 2004). O impacto da anemia na fragilidade foi verificado por Chaves et al. (2005) e por Fried et al. (2009). No primeiro estudo, os autores encontraram menor média de Hb nos frágeis do que nos não frágeis e a relação entre fragilidade e Hb foi maior quando esta foi menor que 12 e maior que 15 g/dL. No estudo de Fried et al. (2009), a anemia ( $Hb < 12g/dL$ ) também foi maior no grupo frágil, porém, na análise de regressão, não houve forte relação entre as variáveis.

Nosso estudo encontrou dados similares com os de Fried et al. (2009). A Hb no grupo F foi menor que no grupo NF, apesar de encontramos apenas pouca força de associação ( $p= 0,07$ ) e o IST foi menor no grupo F do que no grupo NF ( $p= 0,02$ ). Todavia, os valores de Ferritina não foram diferentes entre os grupos ( $p= 0,47$ ). Contudo, tanto o valor médio da Hb ( $12,4 \pm 1,6$  g/dL) quanto o de IST ( $30,1 \pm 11,1\%$ )

no grupo F foram clinicamente aceitáveis e, dessa forma, não merecedores de intervenção clínica.

Talvez, o dado mais relevante de nossos achados, tenha sido a forte associação da disfunção endotelial com fragilidade que, no conhecimento dos autores, não há relatos na literatura.

No grupo F, somente 34,6% dos pacientes apresentaram VDFM maior que 10% na diferença entre a avaliação pré e pós hiperemia, enquanto no grupo NF, 60% apresentavam tais valores. Quando comparada a média da diferença entre os grupos, o grupo F obteve 0,07% e o grupo NF, 0,11%.

Ao correlacionarmos a função endotelial com a pontuação dos critérios de fragilidade, encontramos forte associação negativa ( $r = -0,367$ ;  $p = 0,004$ ). Além disso, a razão de chance de ser frágil quando a VDFM fosse menor que 10%, foi de 2,83 (IC 95%= 0,99 – 8,13) na análise de regressão bivariada e de 3,86 (IC 95%= 1,00 – 14,88), na análise de regressão multivariada.

Uma hipótese para a associação entre fragilidade e função endotelial é o estresse oxidativo, que está relacionado à disfunção endotelial no paciente com DRC (MARTENS e EDWARDS, 2011). O aumento do stress oxidativo, somado à redução da produção do óxido nítrico, pode gerar redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, gerando a disfunção endotelial em modelo animal (NAKAYAMA et al., 2009) e em humanos (MARTENS e EDWARDS, 2011), levando a uma baixa perfusão vascular no músculo. Esta perfusão pode ser, inclusive, uma justificativa para os achados de Serviddio et al. (2009) e Wu et al. (2009) que encontraram relação entre fragilidade e estresse oxidativo em idosos. Outras possíveis relações entre fragilidade e stress oxidativo são a mediação das espécies reativas de oxigênio em processos inflamatórios e mudanças na composição corporal (WU et al., 2009; HOWARD et al., 2007), além do agravo no transporte de glicose na célula muscular (HOUSTIS,

ROSEN e LANDER, 2006), da formação de peroxinitrito que reduz os níveis de MyoD, um importante fator de transcrição que envolve a miogênese e a manutenção da célula muscular (DI MARCO et al., 2005).

A associação entre disfunção endotelial e fragilidade pode ser também devido à hiperativação simpática na DRC (GRASSI et al., 2011), gerando disfunção autonômica e, conseqüentemente, redução da perfusão vascular na musculatura esquelética. Porém, a avaliação da atividade simpática não foi objeto do nosso estudo.

Diferente da maioria dos estudos que avaliaram a relação entre fragilidade e marcadores inflamatórios, nossos resultados, avaliando PCR-us, IL-6 e TNF- $\alpha$ , não demonstraram qualquer relação, o que pode ter ocorrido em função da grande variabilidade dos resultados dos marcadores, reforçando a existência de uma outra associação entre função endotelial e fragilidade.

Por termos encontrado forte associação entre função endotelial e fragilidade e não termos encontrado o mesmo com os marcadores inflamatórios, acreditamos que outra possível hipótese que explique a relação entre fragilidade e função endotelial seja a calcificação vascular da túnica média, comum ao paciente com DRC (MOE e CHEN, 2008) que, provavelmente, ocasiona redução da perfusão vascular. Apesar dos valores normais de Ca e P na nossa população, essa hipótese pode se justificar pela presença de hiperparatireoidismo ou mesmo pela presença de radicais livres (CHEN et al., 2006).

Nosso estudo possui algumas limitações. Nossa análise foi restrita a um único centro de nefrologia e é possível que uma avaliação mais criteriosa da atividade física melhor discrimine a potência de critério de fragilidade, apesar do alto índice de sedentarismo encontrado.

Em conclusão, a prevalência de fragilidade na população com DRC em pré-diálise foi elevada e esteve associada com sexo feminino, idade avançada (maior que 60 anos), obesidade e disfunção endotelial. Porém, novos estudos são necessários para verificar a relação de causa e efeito entre fragilidade e estas variáveis.

## REFERÊNCIAS

1. ALVARADO BE, ZUNZUNEGUI V, BE´LAND F, BAMVITA, J. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. *Journal of Gerontology*. 2008; 63A: 1399-1406.
2. BAUTMANS I, GORUS E, NJEMINI R, METS T. Hand grip performance in relation to self-perceived fatigue, physical functioning and circulating IL-6 in elderly persons without inflammation. *BMC Geriatrics*. 2007; 7:1-8.
3. BEAVERS KM, MILLER ME, REJESKI WJ, NICKLAS BJ, KRICHEVSKY SB. Fat Mass Loss Predicts Gain in Physical Function With Intentional Weight Loss in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67.
3. BRUCKI SMD, NITRINI R, CARAMELLI P, BERTOLUCCI PHF, OKAMOTO IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 777-781.
4. CHANG SS, WEISS CO, XUE Q, FRIED LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: Results from the Women’s Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 54: 9-15.
5. CHAVES PHM, SEMBA RD, LENG SX, WOODMAN RC, FERRUCCI L, GURALNIK JM, FRIED LP. Impact of Anemia and Cardiovascular Disease on Frailty Status of Community-Dwelling Older Women: The Women’s Health and Aging Studies I and II. *Journal of Gerontology*. 2005; 60A: 729-735.
6. CHEN NX, DUAN D, O’NEILL KD, WOLISI GO, KOCZMAN JJ, LACLAIR R, et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2006; 70: 1046-1053.
7. CUPPARI L, CARVALHO AB, DRAIBE AS. Vitamin D Status of Chronic Kidney Disease Patients Living in a Sunny Country. *Journal of Renal Nutrition*. 2008; 18: 408-414.

8. DI MARCO S, MAZROUI R, DALLAIRE P, CHITTUR S, TENENBAUM SA, RADZIOCH D, MARETTE A, GALLOUZI IE. NF-kappa B-mediated MyoD decay during muscle wasting requires nitric oxide synthase mRNA stabilization, HuR protein, and nitric oxide release. *Mol Cell Biol.* 2005; 25: 6533-6545.
9. DINIZ HF, ROMÃO MF, ELIAS RM, ROMÃO JÚNIOR JE. Vitamin D deficiency and insufficiency in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2012; 34: 58-63.
10. ENSRUD KE, BLACKWELL TL, CAULEY JA, CUMMINGS SR, BARRETT-CONNOR E, DAM TL, HOFFMAN AR, SHIKANY JM, LANE NE, STEFANICK ML, ORWOLL ES, CAWTHON PM. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatrics Soc.* 2011; 59:101-106.
11. ENSRUD KE, EWING SK, FREDMAN L, HOCHBERG MC, CAULEY JA, HILLIER TA, CUMMINGS SR, YAFFE K, CAWTHON PM. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty Status in Older Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5266-5273.
12. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A Practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.
13. FRIED LP, FERRUCCI L, DARER J, WILLIAMSON JD, ANDERSON G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: 255-263.
14. FRIED LP, XUE Q, CAPPOLA AR, FERRUCCI L, CHAVES P, VARADHAN R, GURALNIK JM, LENG SX, SEMBA RD, WALSTON JD, BLAUM CS, BANDEEN-ROCHE K. Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64A: 1049-1057.
15. GRASSI G, QUARTI-TREVANO F, SERAVALLE G, ARENARE F, VOLPE M, FURIANI S, DELL'ORO R, MANCIA G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension.* 2011; 57: 846-851.
16. HAMERMAN D. Toward an understanding of frailty. *Ann Inter Med.* 1999; 130: 945-950.
17. HOUSTIS N, ROSEN ED, LANDER ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006; 440: 944-948.
18. HOWARD C, FERRUCCI L, SUN K, FRIED LP, WALSTON J, VARADHAN R, GURALNIK JM, SEMBA RD. Oxidative protein damage

is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 17-20.

19. HUBBARD RE, LANG A, LLEWELLYN DJ, ROCKWOOD K. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65A: 377-381.
20. JOHANSEN LK, CHERTOW GM, JIN C, KUTNER NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2960-2967.
21. LENG SX, XUE QL, TIAN J, WALSTON JD, FRIED LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 864-871.
22. MANSUR HN, DAMASCENO VO, BASTOS MG. Prevalência da Fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise. *J Bras Nefrologia*. 2012; 34.
23. MARTENS CR, EDWARDS DG. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011: 267-257.
24. MELHUS H, SNELLMAN G, GEDEBORG R, BYBERG L, BERLUND L, MALLMIN H, HELLMAN P, BLOMHOFF R, HAGSTRÖM E, ÄRNLÖV J, MICHAËLSON K. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Fracture Risk in a Community-Based Cohort of Elderly Men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95: 2637-2645.
25. MOE SM, CHEN N.X. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 19: 213-216.
26. NAKAYAMA T, SATO W, KOSUQI T, ZHANG L, CAMPBELL-THOMPSON M, YOSHIMURA A, CROKER BP, JONHSON RJ, NAKAGAWA T. Endothelial injury due to eNOS deficiency accelerates the progression of chronic renal disease in the mouse. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 296: F317-327.
27. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(Suppl 2): S1-S246.
28. NEWMAN AB, KUPELIAN V, VISSER M, SIMONSINK ME, GOODPASTER BH, KRITCHEVSKY SB, TYLAVISKY FA, RUBIN SM, HARRIS TB. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61: 72-77.
29. ODDEN MC, WHOOLEY MA, SHILIPAK MG. Association of Chronic Kidney Disease and Anemia with Physical Capacity: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2908-2915.
30. SANDERS JL, BOUDREAU RM, FRIED LP, WALSTON JD, HARRIS TB, NEWMAN AB. Measurement of Organ Structure and Function

Enhances Understanding of the Physiological Basis of Frailty: The Cardiovascular Health Study. *J Amer Geriatrics Soc.* 2011; 59: 1581-1588.

31. SANTOS-EGGIMANN B, CUÉNOUD P, SPAGNOLI J, JUNOD J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 675-681.
32. SERVIDDIO G, ROMANO AD, GRECO A, ROLLO T, BELLANTI F, ALTOMARE E, VENDEMIALE G. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22: 819-827.
33. SHARDELL M, HICKS GE, MILLER RR, KRITCHEVSKY S, ANDERSEN D, BANDINELLI S, CHERUBINI A, FERRUCCI L. Association of Low Vitamin D Levels With the Frailty Syndrome in Men and Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64A: 69-75.
34. SHILIPAK MG, FRIED LF, GRUMP C. Elevations of inflammatory and pro-coagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003; 107: 87-92.
35. VISSER M, GOODPASTER BH, KRITCHEVSKY SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60:324–333. WILHELM-LEEN ER, HALL YN, DEBOER IH, CHERTOW GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med* 2010; 268: 171-180.
36. WU I, SHIESH S, KUO P, LIN X. High Oxidative Stress Is Correlated with Frailty in Elderly Chinese. *J Am Geriatrics Soc.* 2009; 57: 1666-1671.

#### 7.4. Artigo 4

### **Fragilidade e Qualidade de Vida: um estudo transversal em brasileiros com Doença Renal Crônica em pré-diálise**

Henrique Novais Mansur; Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov; Marcus Gomes Bastos.

#### **RESUMO**

**Introdução:** Existe uma lacuna no conhecimento relacionando fragilidade e qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica (DRC), em especial nos pacientes em pré-diálise. **Objetivo:** Investigar a qualidade de vida, a fragilidade e as possíveis relações entre elas, em uma população com DRC. **Métodos:** Estudo transversal com 61 pacientes com DRC entre os estágios 3 a 5 em fase pré-dialítica. Os participantes responderam à escala SF-36, que se caracteriza por uma versão reduzida do questionário da *Medical Outcomes Study*, traduzida e validada para o português. Para avaliação da fragilidade, utilizamos a proposta de Johansen et al. (2007), sendo os sujeitos classificados em frágeis e não frágeis. A comparação entre os grupos foi realizada por ANOVA one-way com análise *post hoc* de Tukey e pelo teste de qui-quadrado, conforme o tipo de variável analisada. Além disso, foi realizada a correlação de Pearson ou Spearman para medir a associação entre variáveis identificadas e a fragilidade. Realizamos, também, uma regressão linear simples, ajustada para sexo e idade pelos escores físico e mental do SF-36. **Resultados:** A média de idade foi  $60,5 \pm 11,5$  anos. Do total de pacientes, 42,6% apresentavam fragilidade. Os grupos foram diferentes entre si quanto à idade, ao sexo e todos os domínios do SF-36, exceto nos aspectos sociais e nos aspectos emocionais. Quando correlacionamos a fragilidade com as variáveis do estudo, encontramos forte associação com todos os domínios da qualidade de vida, exceto nos aspectos sociais e nos aspectos emocionais. Através da análise de regressão ajustada para idade e sexo, houve diferença entre o grupo frágil no escore físico e no escore mental. **Conclusão:** Dos oito domínios do SF-36, sete foram diferentes entre os grupos de fragilidade e, quando separados pelo score físico e mental, o grupo frágil mostrou-se pior. Além disso, também houve correlação entre fragilidade e os domínios de qualidade de vida, com exceção aos aspectos sociais. Intervenções sobre os componentes da fragilidade são necessários para melhor conduzir o tratamento dos pacientes e melhorar sua qualidade de vida.

## INTRODUÇÃO

Fragilidade é uma emergente síndrome comum aos idosos; todavia, em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), tem sido observada em sujeitos não idosos (JOHANSEN et al., 2007; MANSUR, DAMASCENO e BASTOS, 2012). Essa constatação reflete o declínio da função física e da vulnerabilidade do paciente (WILHELM-LEEN et al., 2009). A fragilidade pode indicar, inclusive, o aumento do risco de eventos adversos à saúde como morbidade e mortalidade (KARNIK E MAZZATTI, 2009) e impactar na qualidade de vida dos pacientes.

Em alguns estudos com idosos sem DRC, a relação entre Fragilidade, qualidade de vida e depressão tem sido observada (KANAUCHI et al., 2008; LÚPON et al., 2008), em virtude de as características da fragilidade – como a exaustão e a redução da força – poderem impactar negativamente na qualidade de vida e na depressão. Contudo, conforme nosso conhecimento, os estudos sobre fragilidade na DRC não têm abordado essa relação.

Entendendo que tanto a fragilidade se agrava e a qualidade de vida piora, durante a evolução da DRC (WILHELM-LEEN et al., 2009; CHAN et al., 2009; BAKEWELL et al., 2002), faz-se necessário um diagnóstico emergencial de ambos, para que intervenções terapêuticas sejam realizadas, objetivando reduzir as consequências dessas complicações.

Dessa forma, o objetivo do estudo foi avaliar a relação entre fragilidade e qualidade de vida em pacientes com DRC em fase pré-dialítica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Amostra

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora e a amostra foi composta de 61 pacientes adultos de ambos os sexos, nos estágios 3 a 5 da DRC, em tratamento pré-dialítico.

Não foram incluídos os pacientes que apresentaram condições clínicas diagnosticadas pelo médico como contra-indicação para participar das avaliações físicas, tais como neuropatias graves, gota, amputações, sequelas físicas graves de acidente vascular encefálico, trombose vascular profunda, doença de parkinson, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias e ser contaminado pelo vírus da Imunodeficiência humana (HIV). Além disso, também foram excluídos pacientes que apresentarem declínio cognitivo avaliado pelo instrumento Mini Exame do Estado Mental (FOLSTEIN et al., 1975), traduzido e adaptado por Brucki et al. (2003).

### Avaliação da função renal e comorbidades

O diagnóstico de DRC e seu estadiamento foram realizados pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) do paciente a partir da dosagem da creatinina sérica (Cr), utilizando-se a fórmula desenvolvida para o estudo MDRD, proposto pela *National Kidney Foundation* (2002) ou por documentação de lesão de parênquima renal (proteinúria e/ou hematúria glomerular anormais).

### Fragilidade

A fragilidade foi avaliada, como proposto por Johansen et al. (2007): fraqueza muscular (quando a pontuação do domínio função física do SF-36 fosse maior ou

igual a 75 pontos), exaustão (quando a pontuação do domínio vitalidade do SF-36 fosse maior ou igual a 55 pontos), inatividade física (quando o paciente respondia “nunca” ou “quase nunca” à pergunta sobre a frequência de prática de atividade física), perda de peso não intencional maior que 5 kilogramas no último ano.

O critério fraqueza muscular vale 2 pontos e os demais, 1 ponto. A partir do somatório dessa pontuação, o paciente que obtivesse 0 a 2 pontos era denominado Não Frágil (NF) e aquele que fizesse 3 ou mais pontos era diagnosticado Frágil (F).

### Qualidade de Vida

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizada a escala SF-36, que se caracteriza por uma versão reduzida do questionário da *Medical Outcomes Study* (CICONELLE, 1998), traduzido e validado para o português. Através do SF-36, são avaliados os aspectos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O SF-36 não possui ponto de corte e, a cada domínio avaliado são atribuídos escores que variam de 0 a 100, sendo os escores mais próximos de 0, demonstrativos de pior qualidade de vida e os escores mais próximos de 100, demonstrativos de melhor qualidade de vida (CICCONELLI, 1997).

Através do Algoritmo de Ware (WARE, 1994), transformamos os oito domínios em dois: componente físico resumido (composto por capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e vitalidade) e componente mental resumido (composto por aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental, estado geral de saúde e vitalidade).

## Estatística

Para análise dos dados foram utilizados os *softwares* SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. CHICAGO, ILLINOIS), e STATA 11.0 (STATA CORP LP. COLLEGE STATION, TEXAS).

As características dos pacientes, incluindo dados demográficos, clínicos e laboratoriais são apresentadas como Média $\pm$ DP ou número de observações (percentagem do total). Todas as variáveis se apresentaram normais, após teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste t para amostras independentes.

Foi realizado o teste qui-quadrado para identificar as variáveis categóricas associadas estatisticamente com a fragilidade e a correlação de Spearman para medir a associação entre variáveis identificadas e os critérios de fragilidade.

Para avaliar as diferenças entre os escores padronizados do SF-36 entre os grupos de fragilidade, utilizou-se modelo de regressão múltipla, com variáveis indicadoras para a condição de fragilidade, tendo os Não Frágeis como referência. As diferenças foram ajustadas para sexo e idade, em anos, para se controlar possíveis vieses introduzidos por estas características. Os resultados são expressos como as médias ajustadas e as diferenças entre as médias ajustadas dos grupos em relação aos Não Frágeis.

O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de  $60,5 \pm 11,5$  anos e 42,6% deles foram diagnosticados Frágeis.

A tabela 1 apresenta os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes divididos em frágeis e não frágeis. Observa-se que os grupos foram diferentes quanto à idade, sexo e quanto aos domínios de qualidade de vida, exceto aspectos sociais e emocionais. Porém, raça, IMC, tabagismo, estágio e etiologia da DRC, comorbidades, Cr, TFG, não apresentaram diferenças entre os grupos.

Tabela 1: Descritiva dos dados demográficos, clínicos e parâmetros bioquímicos do grupo total e dos grupos quanto à classificação da fragilidade.

	Total (n=61)	Não Frágil (n=35)	Frágil (n=26)	p
	Média ± DP ou n(%)			
Idade (anos)	60,5 ± 11,5	57,3 ± 11,4	64,9 ± 10,3	0,009*
Sexo Feminino	25 (41,0%)	10 (28,6%)	15 (57,7%)	0,02*
Fenótipo Negro	28 (45,9%)	13 (37,1%)	11 (42,3%)	0,11
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 5,0	26,2 ± 4,0	28,0 ± 5,5	0,16
Tabagismo	9 (14,8%)	5 (14,3%)	4 (15,4%)	0,90
Estágio da DRC				0,15
3	24 (39,3%)	17 (48,6%)	7 (26,9%)	
4	25 (42,6%)	12 (34,3%)	13 (50,0%)	
5	12 (19,7%)	6 (17,1%)	6 (23,1%)	
Etiologia da DRC				0,56
Hipertensão Arterial (HA)	18 (29,5%)	11 (31,4%)	7 (26,9%)	
Diabetes Mellitus (DM)	11 (18,0%)	4 (11,4 %)	7 (26,9%)	
GNC	9 (14,8%)	7 (20,0%)	2 (7,7%)	
Desconhecida	8 (13,1%)	4 (11,4%)	4 (15,4%)	
Indeterminada ou outras	15 (24,6%)	9 (25,7%)	6 (23,1%)	
Comorbidades				0,10

HA	23 (56,1%)	14 (40,0%)	9 (34,6%)	
DM	4 (9,8%)	3 (8,6%)	1 (2,6%)	
Outra	25 (41,0%)	11 (31,5%)	14 (53,9%)	
Não possui	9 (22,0%)	7 (20,0%)	2 (7,7%)	
Creatinina (mg/dL)	2,7 ± 1,3	2,7 ± 1,5	2,7 ± 1,0	0,89
TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	26,8 ± 12,9	28,6 ± 13,1	24,3 ± 12,5	0,19
Domínios do SF-36				
Capacidade funcional	67,2 ± 25,3	84 ± 15,3	46 ± 19	0,0001*
Aspectos físicos	65,9 ± 38,7	75 ± 35,3	53,8 ± 40,4	0,03*
Dor	68,8 ± 31,7	76,5 ± 26,7	58,4 ± 35,3	0,03*
Estado geral da saúde	56,4 ± 25,2	62 ± 23,8	48,9 ± 25,6	0,04*
Vitalidade	69,5 ± 23,3	77,4 ± 21,6	58,8 ± 21,5	0,002*
Aspectos sociais	85,4 ± 25,7	84,9 ± 28,4	86 ± 22,1	0,87
Aspectos emocionais	74,5 ± 37,2	76,1 ± 36,7	72,3 ± 38,5	0,69
Saúde mental	76,0 ± 22,3	80,8 ± 21,3	69,5 ± 22,5	0,05*

GNC: Glomerulonefrite  
\* p < 0,05

A tabela 2 mostra a associação das características – demográficas, clínicas, laboratoriais e de domínios de qualidade de vida – e a síndrome frágil. A fragilidade não se correlacionou com creatinina e TFG, porém, correlacionou-se negativamente com todos os domínios da qualidade de vida, salvo o domínio aspectos sociais e emocionais.

Tabela 2: Correlação entre os critérios da fragilidade e idade, creatinina, taxa de filtração glomerular e domínios da qualidade de vida.

	r	p
Idade	.250	0,052
Creatinina	.078	0,548
TFG	-.154	0,236
Capacidade funcional	-.816	0,0001*

Aspectos físicos	- .410	0,001*
Dor	-.280	0,029*
Estado geral da saúde	- .307	0,001*
Vitalidade	-.570	0,0001*
Aspectos sociais	-.119	0,363
Aspectos emocionais	-.191	0,141
Saúde mental	- 355	0,005*

---

\*  $p < 0,05$

Sabendo que a qualidade de vida representa múltiplos fatores relacionados à percepção do sujeito a respeito de sua vida, para melhor compreender qual grupo de domínios mais se relaciona com a fragilidade, utilizamos os componentes físicos e mentais para compará-los entre os grupos NF e F.

Ao analisarmos a tabela 3 e o gráfico 1, através de uma regressão linear simples ajustada para idade e sexo, observa-se que há diferença entre os grupos quanto aos componentes físico e mental.

Tabela 3: Diferenças entre grupos de fragilidade nos escores padronizados das grandes dimensões do SF-36.

	Componente mental			Componente físico		
	Média*	Coef.	p	Média*	Coef.	p
Não frágil	-1.1	-		-1.12	-	
Frágil	-1.81	-0.75 (-1.4 ; -0.16)	0,02	0,6	-1.12 (-1.47 ; -0.76)	<0.001

\* Média ajustada para sexo e idade em anos

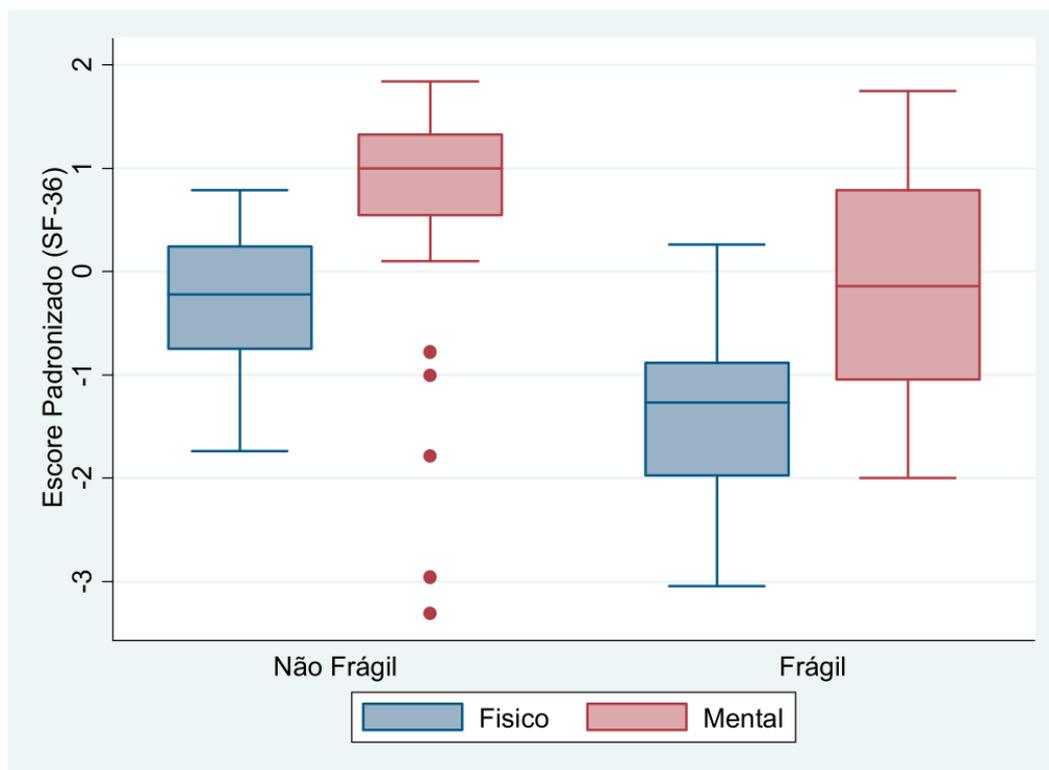


Gráfico 1: Box Plot demonstrando a diferença entre os grupos NF e F quanto aos escores dos componentes físico e mental.

## DISCUSSÃO

O propósito deste estudo foi verificar a relação entre qualidade de vida e fragilidade em pacientes com DRC em pré-diálise.

Em nosso estudo, encontramos grande prevalência de fragilidade na amostra (42,6%). Essa prevalência foi inferior àquela encontrada por Johansen et al. (2007) - 67,7% - em pacientes com DRC em tratamento dialítico e maior do que a encontrada por Wilhelm-Leen et al. (2009) - 20,9% - em pacientes em fase pré-dialítica. Porém, os instrumentos para avaliação da fragilidade, neste último estudo, foram diferentes do que os que utilizamos.

A fragilidade tem sido associada à pior qualidade de vida em indivíduos idosos com diferentes patologias, o que corroborou com os nossos achados, apesar de a

maioria dos estudos utilizarem instrumentos diferentes do que os que utilizamos para avaliação da qualidade de vida e da fragilidade.

Kanauchi et al. (2008) avaliaram 101 idosos com fatores de risco cardiometabólicos e concluíram que os pacientes frágeis, avaliados pelo índice de VES (*Vulnerability Elderly Survey Index*), tinham pior qualidade de vida no escore total e em todos os domínios do instrumento de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL).

Em outro estudo transversal, Bilotta et al. (2010) estudaram idosos italianos do estudo SOF (*Study of Osteoporotics Fractures*), correlacionando a fragilidade com os domínios de qualidade de vida pelo instrumento OPQOL (*Olders People Quality of Life*). Os resultados foram similares aos que encontramos em nosso estudo, pois houve relação entre fragilidade com todos os domínios avaliados, exceto em relações sociais e circunstâncias financeiras.

Lin et al. (2011) analisaram a relação entre fragilidade, pelo fenótipo de Fried et al. (2001) e os domínios da qualidade de vida de 933 idosos em Taiwan, pelo mesmo instrumento que utilizamos em nosso estudo (SF-36). Os resultados demonstram que a fragilidade foi associada a todos os domínios, exceto aspectos físicos, aspectos emocionais e escore mental. Em nosso estudo, os únicos domínios da qualidade de vida não associados à fragilidade foram os aspectos social e emocional e, ao avaliar os escores físico e mental, encontramos associação com fragilidade em ambos.

Outro aspecto relevante a ser explorado é a relação entre fragilidade e depressão. Estudos prospectivos foram realizados para verificar a associação entre qualidade de vida, depressão, fragilidade e desfechos negativos como hospitalização e mortalidade.

Lúpon et al. (2008) avaliaram o impacto da fragilidade e da depressão, em 622 pacientes com insuficiência cardíaca, na hospitalização e óbito após 1 ano.

Fragilidade e depressão foram associadas à piores desfechos. Entretanto, somente fragilidade demonstrou valor prognóstico para mortalidade, mesmo ajustado para inúmeros confundidores em uma análise multivariada. Ao avaliarem a qualidade de vida pelo *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*, tanto fragilidade quanto depressão não foram associadas à pior qualidade de vida.

Em uma outra análise prospectiva, Masel et al. (2010) avaliaram 1008 idosos mexicanos quanto à relação entre fragilidade, qualidade de vida e mortalidade entre 2 e 3 anos. Para avaliação da qualidade de vida, utilizou-se também o instrumento SF-36. Os resultados apontam que a fragilidade esteve associada à mortalidade no período do estudo, porém, após ajustamento para o componente físico do SF-36, esta associação foi atenuada.

Na DRC, a relação entre qualidade de vida e depressão também é referenciada em alguns estudos (ALMEIDA e MELEIRO, 2000; ALMEIDA, 2003; CHOW et al., 2003; REVUELTA et al., 2004; CUKOR, 2007). Porém, no conhecimento dos autores, a associação entre fragilidade e qualidade de vida em pacientes com DRC ainda não foi verificada.

Em decorrência de todos estes problemas, acreditamos em uma influência direta no componente físico da qualidade de vida, pela redução da capacidade física e funcional do paciente, ocasionando, como consequência, o agravamento do quadro relacionado ao componente mental.

Na DRC, a relação entre fragilidade e qualidade de vida se deve a alguns fatores, tais como fraqueza, fadiga, perda de peso, baixo nível de atividade física, perda de peso, exclusão social, alterações cognitivas leves e vulnerabilidade aumentada a estressores (FRIED et al., 2001).

Pela possível relação entre fragilidade e depressão, avaliamos os dados de depressão de uma sub-amostra de nosso estudo, contendo 37 pacientes, pelo

instrumento *Beck Depressive Inventory* (BDI). Em nosso estudo, não encontramos relação entre essas variáveis (dados não apresentados).

Porém, alguns autores, como Van Den Beukel (2011), através do projeto denominado NECOSAD (*Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis*), avaliaram depressão pelos domínios saúde mental e aspectos emocionais, ou mesmo pelo escore mental. Ao avaliarmos um indicativo de depressão pela saúde mental, nossos dados nos permitem afirmar que houve associação entre fragilidade e depressão. Essa foi evidenciada, recentemente, no estudo de Chang et al. (2011), ao avaliarem 1240 pacientes dos estudos *Women's Health and Aging Studies* (WHAS) I e II.

Encontramos, também, diferença entre os grupos quanto à idade e ao sexo, sendo o grupo frágil mais velho e com mais mulheres. Nossos resultados corroboram a maioria dos estudos sobre fragilidade.

Fried et al. (2001) verificaram que idade foi um agravante da fragilidade de 5317 idosos sem DRC no *Cardiovascular Health Study* e que as mulheres, independente da faixa etária, também foram mais frágeis que os homens. Já Shilipak et al. (2004) compararam 5808 idosos com e sem DRC e encontraram maior prevalência de fragilidade nas mulheres negras, independente da DRC.

Em outro grande estudo sobre fragilidade na DRC, Johansen et al. (2007), observaram que pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal tinham alta prevalência de fragilidade e que esta foi associada ao sexo, visto que as mulheres tinham 55% de chance a mais de serem frágeis do que os homens. Além disso, esse estudo também demonstra que, nessa população, a idade não foi boa preditora de fragilidade, visto ter sido encontrada também em grande parte da população não idosa.

O nosso estudo apresenta limitações. Primeiro, trata-se de um estudo transversal, que se restringe a verificar se há associação entre fragilidade, qualidade

de vida e depressão. Segundo, trata-se de uma amostra pequena de pacientes, acompanhados em um único centro.

Explorando os domínios da qualidade de vida que são afetados pela fragilidade, podemos melhor gerenciar a saúde dos pacientes. Assim, inúmeras estratégias são necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, incluindo exercícios físicos, correção da anemia, melhor equilíbrio hormonal, além da redução da inflamação e do controle do estresse e da depressão.

Futuros estudos longitudinais avaliando fragilidade, depressão e qualidade de vida em pacientes com DRC, em especial aqueles em pré-diálise, são necessários para melhor esclarecer essa relação.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA AM. Revisão: a importância da saúde mental na qualidade de vida e sobrevida do portador de insuficiência renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2003; 25: 209-214.
2. ALMEIDA A, MELEIRO AMAS. Depressão e insuficiência renal crônica: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2000; 22: 192-200.
3. BAKEWELL AB, HIGGINS RM, EDMUNDS MA. Quality of life in peritoneal dialysis patients: Decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int*. 2002; 61: 239-248.
4. BRUCKI, S.M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.; OKAMOTO, I.H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; v. 61, n. 3B, p.777-781.
5. CHAN R, BROOKS R, ERLICH J, CHOW J, SURANYI M. The Effects of Kidney-Disease-Related Loss on Long-Term Dialysis Patients' Depression and Quality of Life: Positive Affect as a Mediator. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 160-167.
6. CHOW F, BRIGANTI EM, McLINPIN KPG, CHADBAN SJ, ZIMMET PZ, ATKINS RC. Health-related quality of life in Australian adults with renal insufficiency: a population-based study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41: 596-604.
7. CICCONELLI RM. (1997). Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "Medical Outcomes

- Study 36-item-short-form health survey (SF-36)". Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.
8. CUNHA, JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
  9. CUKOR D, COPLAN J, BROWN C, FRIEDMAN S, CROMWELL-SMITH A, PETERSON RA, KIMMEL PL. Depression and Anxiety in Urban Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 484-490.
  10. REVUELTA KL, LOPEZ FJG, MORENO AF, ALONSO J. Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004; 19: 2347-2353.
  11. WARE JE, KOSINSKI M, KELLER SD. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: New England Medical Center - The Health Institute, 1994.
  12. FRIED LP, TANGEN CM, WALSTON J, NEWMAN AB, HIRSCH C, GOTTDIENER J, et al. Collaborative Research Group for the Cardiovascular Health Study: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56A: M146-M156.
  13. JOHANSEN LK, CHERTOW GM, JIN C, KUTNER NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2960-2967.
  14. WILHELM-LEEN ER, HALL YN, TAMURA MK, CHERTOW GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med*. 2009; 7: 664-671.
  15. SHILIPAK MG, STEHMAN-BREEN C, FRIED LF, SONG X, SISCOVICK D, FRIED LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 861-867.
  16. MASEL MC, OSTIR GV, OTTENBACHE KJ. Frailty, Mortality, and Health Related Quality of Life in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58: 2149-2153.
  17. LIN C-C, LI C-I, CHANG C-K, LIU CS, LIN C-H, MENG N-H, LEE Y-D, CHEN F-N, LI T-C. Reduced Health-Related Quality of Life in Elders with Frailty: A Cross-Sectional Study of Community-Dwelling Elders in Taiwan. *Plos One*. 2011; 6: 1-7.
  18. CHANG SS, WEISS CO, XUE Q-I, FRIED LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: Results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012; 54: 9-15.

### 7.5. Demais resultados (Avaliação comparativa da performance de dois instrumentos de avaliação da fragilidade no curso da DRC)

Quando comparamos os métodos de avaliação da Fragilidade, o proposto por Johansen et al. (2007) e aquele proposto por nós, verificamos uma associação de 67%.

As tabelas abaixo, demonstram todos os pacientes (Tabela 6), o grupo dos pacientes que não concordaram na fragilidade (Tabela 7).

Tabela 6: Comparação entre os critérios de fragilidade dos autores e de Johansen et al. (2007) – Grupo Total.

VARIÁVEIS	Critério Autores			Critério Johansen		
	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)
<b>FRAQUEZA</b>	22	24	23	42	68	52
<b>INATIVIDADE FÍSICA</b>	75	92	82	69	68	69

Nota: Os critérios exaustão e perda de peso não estão na tabela, pois os instrumentos para avaliação deles foi igual em ambas as propostas de avaliação da fragilidade

Tabela 7: Comparação entre os critérios de fragilidade dos autores e de Johansen et al. (2007) – Grupo que não concordou na fragilidade entre os critérios.

VARIÁVEIS	Critério Autores			Critério Johansen		
	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)
<b>FRAQUEZA</b>	11,1	11,1	11,1	100,0	100,0	100,0
<b>INATIVIDADE FÍSICA</b>	37,5	77,7	41,1	100,0	88,8	94,1

A partir da análise das tabelas, observamos que, nas variáveis que diferem os critérios de avaliação da fragilidade (fraqueza e inatividade Física), o nosso critério encontrou menor percentual de indivíduos com as variáveis analisadas do que o critério de Johansen et al., (2007).

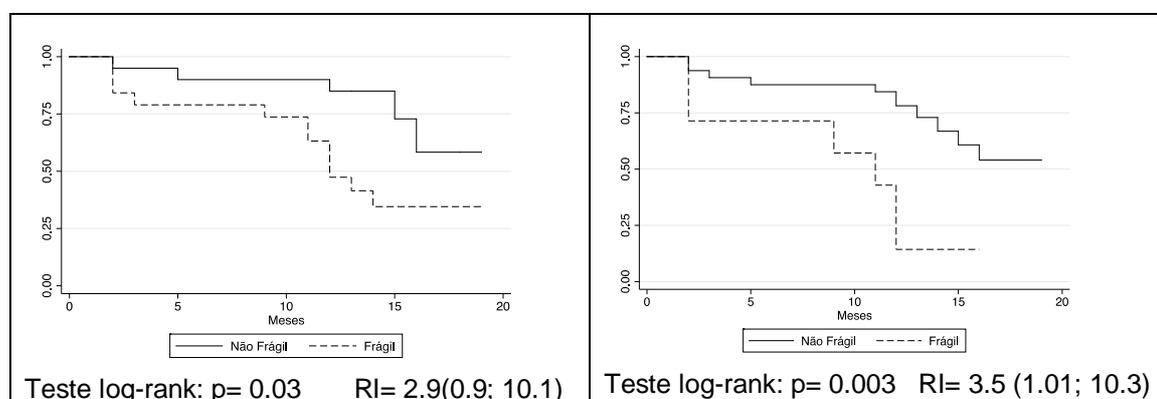
Na tabela 6, as variáveis “fraqueza” e “inatividade física” são diferentes em homens e mulheres e quando ambos estão agrupados. Já na tabela 7, onde está o grupo que não concordou na Fragilidade entre os critérios, há um percentual muito menor nos pacientes em ambas as variáveis no nosso critério do que no critério de Johansen et al. (2007).

Os critérios que se diferenciam por serem, na nossa proposta, testes físicos e na de Johansen et al, questionário, permitem-nos deduzir que uma avaliação mais “palpável”, “objetiva”, pode ser mais criteriosa no diagnóstico da fragilidade.

Quanto ao desfecho, até o presente momento, 52 pacientes foram reavaliados após 12 meses de entrada no estudo. Destes, 1 paciente não consentiu em se submeter à reavaliação, 1 paciente mudou de cidade e 2 pacientes não foram encontrados. Assim, os resultados apresentados são referentes a 48 pacientes.

A variável “desfecho” foi considerada uma variável binária que recebeu valor “1” nos pacientes que apresentaram qualquer desfecho negativo (novas doenças, internação, terapia renal de substituição e óbito), e “0” (zero) nos pacientes que não apresentaram qualquer desfecho negativo.

A curva de kaplan-Meier, abaixo, demonstra a avaliação do desfecho dos dois critérios de diagnóstico da fragilidade.



- Curvas de Kaplan-Meier para desfecho negativo. Valores de p referem-se ao teste Log-rank para diferenças entre as curvas. RI= Razão de Incidência;

- A: Critério de Johansen et al. (2007); B: Critério dos Autores.

Observamos que ambos os critérios de avaliação da fragilidade foram preditoras de desfechos negativos de saúde. Porém, o nosso critério foi capaz de identificar os desfechos mais precocemente. Os pacientes que foram diagnosticados frágeis pelo nosso método, tinham 3,5 vezes mais chance de desfecho negativo do que aqueles não frágeis (RI= 3,5; IC 95%= 1,01-10,03).

## 8. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os resultados do estudo demonstram que, nos nossos pacientes, a prevalência de fragilidade pode ser considerada elevada.

A forte relação entre fragilidade e idade, encontrada em nossos resultados e na literatura específica, já apontam para a necessidade de um maior cuidado com essa clientela, carecendo, dessa forma, de acompanhamento constante para prevenção das complicações decorrentes da fragilidade, em especial nas mulheres.

Além disso, os dados referentes à massa gorda, capacidade funcional e função endotelial convergem para a necessidade de intervenção quanto à perda de peso, através de melhor controle alimentar e de atividade física regular que, consequentemente, poderia melhorar a função endotelial dos pacientes ou mesmo minimizar as consequências de uma baixa função endotelial por inúmeros fatores, tais como melhoria da condutância vascular, redução do estresse oxidativo, melhoria do controle metabólico e, por conseguinte, redução do risco cardiovascular dos pacientes.

A partir da análise dos dados de comparação dos métodos de avaliação da fragilidade e do desfecho dos pacientes, concluímos que um método mais “objetivo”, porém clinicamente viável, pode ser um instrumento útil na avaliação da fragilidade, permitindo que possamos intervir nesses pacientes, prevenindo óbito precoce, reduzindo custos de tratamento e aumentando a qualidade de vida dos mesmos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEM, A.A.; SHERRARD, D.; GILLEN, D.L.; WEISS, N.S.; BERESFORD, S.A.; HECKBERT, S.R.; WONG, C.; STEHMAN-BREEN, C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. **Kidney Int**, v. 58, n. 1, p. 396-399, 2000.

ALVARADO, B.E.; ZUNZUNEGUI, V.; BELAND, F.; BAMVITA, J. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. **Journal of Gerontology**, v. 63A, n. 12, p. 1399-1406, 2008.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement: Guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

AVILA-FUNES, J.A.; AMIEVA, H.; BARBERGER-GATEAU, P.; LE GOFF, M.; RAOUX, N.; RITCHIE, K.; CARRIERE, I.; TAVERNIER, B.; TZOURIO, C.; GUTIERREZ-ROBLEDO, L.M.; DARTIGUES, J.F. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. **J Am Geriatr Soc**, v.57, n.3, p. 453-461, 2009.

BAKEWELL, A.B.; HIGGINS, R.M.; EDMUNDS, M.A. Quality of life in peritoneal dialysis patients: Decline over time and association with clinical outcomes. **Kidney Int**, v. 61, n.1, p. 239-248, 2002.

BARRETO, P.S. One operational definition by population: The need for local evaluation of Frailty. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 30, n. 6, p. 259-262, 2011.

BASTOS, R.M.R.; BASTOS, M.G.; RIBEIRO, L.C.; BASTOS, R.V.; TEIXEIRA, M.T.B. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Rev Assoc Med Bras**, v.55, n.1, p.40-44, 2009.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; DAWSON-HUGHES, B.; WILLETT, W.C.; STAEHELIN, H.B.; BAZEMORE, M.G.; ZEE, R.Y.; WONG, J.B. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. **JAMA**, v. 291, n. 16, p. 1999-2006, 2004.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; WILLETT, W.C.; WONG, J.B.; GIOVANNUCCI, E.; DIETRICH, T.; DAWSON-HUGHES, B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 293, n. 18, p. 2257-2264, 2005.

BLAIR, H.C.; ATHANASOU, N.A. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. **Histology&Histopathology**, v. 19, n. 1, p. 189-199, 2004.

BUCHARLES, S.; BARBERATO, S.R.; STINGHEN, A.E.; CASSI, H.V.; PECOITS-FILHO, R. Deficiência de 25-Hidroxivitamina D se associa à inflamação sistêmica e alterações miocárdicas em pacientes de hemodiálise (resumo). **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30(Supl. 3), n. 1, p. 188, 2008.

BRUCKI, S.M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.; OKAMOTO, I.H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p.777-781, 2003.

CAREY, E.C.; COVINSKY, K.E.; LUI, L.; ENG, C.; SANDS, L.P.; WALTER, L.C. Prediction of Mortality in Community-Living Frail Elderly People with Long-Term Care Needs. **J Am Geriatr Soc**, v. 56, n.1, p. 68-75, 2008.

CHAN, R.; BROOKS, R.; ERLICH, J.; CHOW, J.; SURANYI, M. The Effects of Kidney-Disease-Related Loss on Long-Term Dialysis Patients' Depression and Quality of Life: Positive Affect as a Mediator. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 4, n.1, p. 160-167, 2009.

CHANG, S.S.; WEISS, C.O.; XUE, Q.; FRIED, L.P. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: Results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n.1, p. 9-15, 2011.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-150, 1998.

CLAPP, E.L.; BEVINGTON, A. Exercise-induced Biochemical Modifications in Muscle in Chronic Kidney Disease: Occult Acidosis as a Potential Factor Limiting the Anabolic Effect of Exercise. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n.1, p. 57-60, 2011.

CLYNE, N.; ESBJORNSSON, M.; JANSSON, E.; JOGESTRAND, T.; LINS, L.E.; PEHRSSON, S.K. Effect of renal failure on skeletal muscle. **Nephron**, v. 63, n. 4, p. 395-399, 1993.

CORRETI, M.C.; ANDERSON, T.J.; BENJAMIN, E.J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M.A.; DEANFIELD, J.; DREXLER, H.; GERHARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D.; VALLANCE, P.; VITA, J.; VOGEL, R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

DA SILVA, V.V.; DE SOUZA, K.L.; D'ELBOUX, M.J. Incontinência urinária e os critérios de fragilidade em idosos em atendimento ambulatorial. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n. 3, p. 672-678, 2011.

DHESI, J.K.; BEARNE, L.M.; MONIZ, C.; HURLEY, M.V.; JACKSON, S.H.D.; SWIFT, C.G.; ALLAIN, T.J. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. **J Bone Miner Res**, v. 17, n. 5, p. 891-897, 2002.

DINIZ, H.F.; ROMÃO, M.F.; ELIAS, R.M.; ROMÃO JÚNIOR, J.E. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 1, p. 58-63, 2012.

ECKARDT, K.U.; BERNS, J.S.; ROCCO, M.V.; KASISKE, B.L. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. **Am J Kidney Dis**, v. 53, n. 6, p. 915-920, 2009.

ENSRUD, K.E.; BLACKWELL, T.L.; CAULEY, J.A.; CUMMINGS, S.R.; BARRETT-CONNOR, E.; DAM, T.L.; HOFFMAN, A.R.; SHIKANY, J.M.; LANE, N.E.; STEFANICK, M.L.; ORWOLL, E.S.; CAWTHON, P.M. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 59, n. 1, p. 101-106, 2011.

ENSRUD, K.E.; EWING, S.K.; FREDMAN, L.; HOCHBERG, M.C.; CAULEY, J.A.; HILLIER, T.A.; CUMMINGS, S.R.; YAFFE, K.; CAWTHON, P.M. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Frailty in Older Women: **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n.12, p. 5266-5273, 2010.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for six-minutes walk test in healthy adults. **Am J Respir Crit Care Med**, v.158, n.5, p. 1384-1387, 1999.

FABRÍCIO-WEHBE, S.C.C.; SCHIAVETO, F.V.; VENDRUSCULO, T.R.P.; HAAS, V.J.; DANTAS, R.A.S.; RODRIGUES, R.A.P.; Adaptação cultural e validade da Edmonton Frail Scale – EFS em uma amostra de idosos brasileiros. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 17, n. 6, p. 117-123, 2009.

FOLEY, R.N.; PARFREY, P.S.; SARNAK, M.J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. **Am J Kidney Dis**, v. 32, n. 5, p. S112-S119, 1998.

FRIED, L.F.; BIGGS, M.L.; SHLIPAK, M.G.; SELIGER, S.; KESTENBAUM, B.; STEHMAN-BREEN, C.; SARNAK, M.; SISCOVICK, D.; HARRIS, T.; CAULEY, J.; NEWMAN, A.B.; ROBBINS, J. Association of Kidney Function with Incident Hip Fracture in Older Adults. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 1, p. 282-286, 2007.

FRIED, L.P.; FERRUCCI, L.; DARER, J.; WILLIAMSON, J.D.; ANDERSON, G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, n. 3, p. 255-263, 2004.

FRIED, L.P.; LEE, J.S.; SHLIPAK, M.; CHERTOW, G.M.; GREEN, C.; DING, J.; HARRIS, T.; NEWMAN, A.B. Chronic Kidney Disease and Functional limitation in older people: Health, Aging and Body Composition Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 5, p. 750-756, 2006.

FRIED, L.P.; TANGEN, C.M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A.B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W.J.; BURKE, G.; BCBURNIE, M.A. Collaborative Research Group for the Cardiovascular Health Study: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56A, n.3, p. M146-M156, 2001.

HAMERMAN, D. Toward an understanding of frailty. **Ann Intern Med**. v.130, n. 11, p. 945-950, 1999.

HEDAYATI, S.S.; GRAMBOW, S.C.; SZCZECH, L.A.; STECHUCHAK, K.M.; ALLEN, A.S.; BOSWORTH, H.B. Physician- diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, v.46, n.4, p. 642-649, 2005.

HEDAYATI, S.S.; MINHAJUDDIN, A.T.; AFSHAR, M.; TOTO, R.D.; TRIVEDI, M.H.; RUSH, J. Association Between Major Depressive Episodes in Patients With Chronic Kidney Disease and Initiation of Dialysis, Hospitalization, or Death. *JAMA*, v.303, n. 19, p. 1946-1953, 2010.

HEDAYATI, S.S.; MINHAJUDDIN, A.T.; TOTO, R.D.; MORRIS, D.W.; RUSH, A.J. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis*, v. 54, n. 3, p. 424-432, 2009.

HEIWE, S.; CLYNE, N.; TOLLBÄCK, A.; BORG, K. Effects of regular resistance training on muscle histopathology and morphometry in elderly patients with chronic kidney disease. *Am J Phys Med Rehabil*, v. 84, n. 11, p. 865-874, 2005.

HO, Y.; MATTEINI, A.M.; BEAMER, B.; FRIED, L.; XUE, Q.; ARKING, D.E.; CHAKRAVARTI, A.; FALLIN, D.; WALSTON, J. Exploring Biologically Relevant Pathways in Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v, 66A, n. 9, p. 975-979, 2011.

HOSTETTER, T.H. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, v. 351, n.13, p. 1344-1346, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA.  
<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12&uf=00#topopiramide>.  
Acessado em 18/10/2011.

JOHANSEN, L.K. Exercise in the End-Stage Renal Disease Population. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, n. 6, p. 1845-1854, 2004.

JOHANSEN, L.K.; CHERTOW, G.M.; JIN, C.; KUTNER, N.G. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, n. 11, p. 2960-2967, 2007.

KAUSZ, A.T.; KHAN, S.S.; ABICHANDANI, R.; KAZMI, W.H.; OBRADOR, G.T.; RUTHAZER, R.; PEREIRA, B.J.G. Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol*, v.12, n.7, p.1501-1507, 2001.

KIMMEL, P.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L.; SIMMENS, S.J.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I.; VEIS, J.H. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int*, v. 57, n.5, p. 2093-2098, 2000.

KRAUT, J.A.; KURTZ, I. Metabolic Acidosis of CKD: Diagnosis, Clinical Characteristics and Treatment. *Am J Kidney Dis*, v. 45, n. 6, p. 978-993, 2005.

KUTNER, N.G. Promoting functioning and well-being in older CKD patientes: review of recent evidence. *Int Urol Nephrol*, v. 40, n. 4, p. 202-210, 2008.

LACAS, A.; ROCKWOOD, K. Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. **BMC Medicine**, v. 104, n. 4, p. 1-9, 2012.

LEIKIS, M.J.; McKENNA, M.J.; PETERSEN, A.C.; KENT, A.B.; MURPHY, K.T.; LEPPIK, J.A.; GONG, X.; McMAHON, L.P. Exercise Performance Falls over Time in Patients with Chronic Kidney Disease Despite Maintenance of Hemoglobin Concentration. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 1, n. 3, p. 488-495, 2006.

LENG, S.; CHAVES, P.; KOENIG, K.; WALSTON, J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. **J Am Geriatr Soc**, v. 50, n.7, p. 1268-1271, 2002.

LIN, J.; CURHAN, G.C. Kidney function decline and physical function in women. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, n.9, p.2827-2833, 2008.

McINTERY, C.W.; SELBY, N.M.; LYNDSEY, E.P.; SIGRIST, M.; PEARCE, L.E.; MERCER, T.H.; NAISH, P.F. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. 8, p. 2210-2216, 2006.

MEDEIROS, R.H.; MEYER, F. Impacto da Doença Renal Crônica no perfil físico do indivíduo em hemodiálise. **Rev Perfil**, v. 5, n. 5, p. 41-48, 2001.

MORLEY, J.E.; BAUMGARTNER, R.N. Cytokine-related aging process. **J Gerontol Med Sci**, v. 59, n.9, p. 924-929, 2004.

MIGUEL, R.C.C.; DIAS, R.C.; DIAS, J.M.D.; DA SILVA, S.L.A.; MENICUCCI FILHO, P.R.; RIBEIRO, T.M.S. Síndrome da fragilidade no idoso comunitário com osteoartrite. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 3, p. 331-347, 2012.

MURRAY, A.M.; TUPPER, D.E.; KNOPMAN, D.S.; GILBERTSON, D.T.; PEDERSON, S.L.; LI, S.; SMITH, G.E.; HOCHHALTER, A.K.; COLLINS, A.J.; KANE, R.L. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. **Neurology**, v. 67, n. 2, p. 216-223, 2006.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism. Disease in Chronic Kidney Disease. **Am J Kidney Dis**, v. 42, (Suppl 3), p. 1-201, 2003.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, (Suppl 2), n. 2, p. S1-S246, 2002.

NIEBUHR, B.R.; MARION, R. Detecting sincerity of effort when measuring grip strength. **Am J Phys Med**, v. 66, n. 2, p. 73-80, 1987.

NUNES, D.P. Validação de uma avaliação subjetiva de fragilidade em idosos do município de São Paulo: Estudo SABE, 2011. 115 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ODDEN, M.C.; SHLIPAK, M.G.; TAGER, L.B. Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.64, n.3, p.370-376, 2009.

PAINTER, P. Physical Functioning in End-Stage Renal Disease Patients: Update 2005. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 3, p. 218-235, 2005.

PANES, V.C.B. Adaptação dos componentes da síndrome de fragilidade e avaliação da fragilização dos idosos residentes no município de São Paulo – Estudo SABE, 2010. 86 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PLATINGA, L.C.; JOHANSEN, K.; CREWS, D.C.; SHAHINIAN, V.B.; ROBISON, B.M.; SARAN, R.; BURROWS, N.R.; WILLIAMS, D.E.; POWE, N.R. Association of CKD With Disability in the United States. **American Journal of Kidney Disease**, v. 57, n. 2, p. 212-227, 2011.

PUTS, M.V.; VISSER, M.; TWISK, J.W.; DEEG, D.J.H.; LIPS, P.; MARTINE, T.E. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 4, p. 403-411, 2005.

ROBINSON, T.N.; EISEMAN, B.; WALLACE, J.I.; CHURCH, S.D.; MCFANN, K.K.; PFISTER, S.M.; SHARP, T.J.; MOSS, M. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. **Ann Surg**, v. 250, n. 3, p. 449-455, 2009.

ROCKWODD, K.; ANDREW, M.; MITNITSKI, A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 62, n. 7, p. 738-743, 2007.

ROCKWODD, K.; SONG, X.; MACKNIGHT, C.; BERGMAN, H.; HOGAN, D.B.; McDOWELL, I.; MITNITSKI, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. **CMAJ**, v. 173, n. 5, p. 489-495, 2005.

ROCKWOOD, K.; STANDNYK, K.; MacKNIGHT, C.; McDOWELL, I.; HEBERT, R.; HOGAN, D.B. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. **Lancet**, v. 353, n. 9148, p. 205-206, 1999.

ROLFSON, D.B.; MAJUMDAR, S.R.; TAHER, A.; TSUYUKI, R.T.; ROCKWOOD, K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. **Age and Ageing**, v. 35, n. 5, p. 526-529, 2006.

ROUBENOFF, R. Sarcopenia: Effects on body composition and function. **J Gerontol Med Sci**, v. 58, n. 11, p. 1012-1017, 2003.

SAKKAS, G.K.; BALL, D.; MERCER, T.H.; SARGEANT, A.J.; TOLFREY, K.; NAISH, P.F. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, n. 10, p. 2074-2078, 2003.

SAKKAS, G.K.; SARGEANT, A.J.; MERCER, T.H.; BALL, D.; KOUFAKI, P.; KARATZAFERI, C.; NAISH, P.F. Changes in muscle morphology in dialysis patients

after 6 months of aerobic exercise training. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 9, p. 1854-1861, 2003.

SANDERS, J.L.; BOUDREAU, R.M.; FRIED, L.P.; WALSTON, J.D.; HARRIS, T.B.; NEWMAN, A.B. Measurement of Organ Structure and Function Enhances Understanding of the Physiological Basis of Frailty: The Cardiovascular Health Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 59, n. 9, p. 1581-1588, 2011.

SANTOS-EGGIMANN, B.; CUÉNOUD, P.; SPAGNOLI, J.; JUNOD, J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. **Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 6, p. 675-681, 2009.

SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; THOMÉ, F.S.; LUGON, J.R. DOS SANTOS, D.R. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 4, p. 442-447, 2011.

SHARDELL, M.; HICKS, G.E.; MILLER, R.R.; KRITCHEVSKY, S.; ANDERSEN, D.; BANDINELLI, S.; CHERUBINI, A.; FERRUCCI, L. Association of Low Vitamin D Levels With the Frailty Syndrome in Men and Women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64A, n. 1, p. 69-75, 2009.

SHIDLER, N.R.; PETERSON, R.A.; KIMMEL, P.L. Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. **Am J Kidney Disease**, v. 32, n. 4, p.557-566, 1998.

SHILIPAK, M.G.; FRIED, L.F.; GRUMP, C. Elevations of inflammatory and pro-coagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. **Circulation**, v. 107, n. 1, p.87-92, 2003.

SHLIPAK, M.G.; STEHMAN-BREEN, C.; FRIED, L.F.; SONG, X.; SISCOVICK, D.; FRIED, L.P.; PSATY, B.M.; NEWMAN, A.B. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. **Am J Kidney Dis**, v. 43, n. 5, p. 861-867, 2004.

SILVA, V.A.; SOUZA, K.L.; D'ELBOUX, M.J. Incontinência urinária e os critérios de fragilidade em idosos em atendimento ambulatorial. **Rev Esc Enferm USP**; v. 45, n. 3, p. 672-678, 2011.

SOUSA, A.C.P.A.; DIAS, R.C.; MACIEL, A.C.C.C.; GUERRA, R.O. Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n.2, p. e95-e101, 2012.

STEHMAN-BREEN, C. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease. **Semin Nephrol**, v. 24, n. 1, p. 78-81, 2004.

UTAKA, S.; AVESANI, C.M.; DRAIBE, S.A.; KAMIMURA, M.A.; ANDREONI, S.; CUPPARI, L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 4, p. 801-805, 2005.

VISSER, M.; DEEG, D.J.; LIPS, P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass sarcopenia): The

Longitudinal Aging study Amsterdam. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 12, p. 5766-5772, 2003.

WALSTON, J. Frailty – the search for underlying causes. **Sci Aging Knowledge Environ**, v. 2, n. 4, p. 20-24, 2004.

WALSTON, J.; HADLEY, E.C.; FERRUCCI, L.; GURALNIK, J.M.; NEWMAN, A.B.; STUDENSKI, S.A.; ERSHLER, W.B.; HARRIS, T.; FRIED, L.P. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology - Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 6, p. 991-1001, 2006.

WALSTON, J.; McBURNIE, M.A.; NEWMAN, A.; TRACY, R.P.; KOP, W.J.; HIRSCH, C.H.; GOTTDIENER, J.; FRIED, L.P. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 20, p. 2333-2341, 2002.

WATNICK, S.; KIRWIN, P.; MAHNENSMITH, R.; CONCATO, J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n.1, p.105-110, 2003.

WILHELM-LEEN, E.R.; HALL, Y.N.; DEBOER, I.H.; CHERTOW, G.M. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. **J Intern Med**, v. 268, n. 2, p. 171-180, 2010.

WILHELM-LEEN, E.R.; HALL, Y.N.; TAMURA, M.K.; CHERTOW, G.M. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. **Am J Med**, v. 122, n. 7, p. 664-671, 2009.

WILSON, J.F. Frailty - and this dangerous effects - might be preventable. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 6, p. 489-492, 2004.

WOODS, N.F.; LACROIX, A.Z.; GRAY, S.L.; ARAGAKI, A.; COCHRANE, B.B.; BRUNNER, R.L.; MASAKI, K.; MURRAY, A.; NEWMAN, A.B. Frailty: Emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n.8, p. 1321-1330, 2005.

WU, I.; SHIESH, S.; KUO, P.; LIN, X. High Oxidative Stress Is Correlated with Frailty in Elderly Chinese. **J Am Geriatr Soc**, v. 57, n. 9, p. 1666-1671, 2009.

XUE, Q.; BANDEEN-ROCHE, K.; VARADHAN, R.; ZHOU, J.; FRIED, L.P. Initial Manifestations of Frailty Criteria and the Development of Frailty Phenotype in the Women's Health and Aging Study II. **Journal of Gerontology**, v. 63A, n. 9, p. 984-990, 2008.

YAFFE, K.; ACKERSON, L.; KURELLA TAMURA, M.; LE BLANC, P.; KUSEK, J.W.; SEHGAL, A.R.; COHEN, D.; ANDERSON, C.; APPEL, L.; DESALVO, K.; OJO, A.; SELIGER, S.; ROBINSON, N.; MAKOS, G.; GO, A.S. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. **J Am Geriatr Soc**, v.58, n.2, p. 338-345, 2010.

## ANEXO 1

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



---

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
Faculdade de Educação Física e Desportos  
CAMPUS CIDADE UNIVERSITÁRIA

---

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

**Título do projeto: “Fragilidade na Doença Renal Crônica: epidemiologia e fatores de risco”.**

**Responsáveis:** Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos (orientador)  
Henrique Novais Mansur (orientando)

**Endereço e telefones do responsável:** Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos (Rua José Lourenço Khelmer 1300/sobreloja – São Pedro – Juiz de Fora, MG - Telefones de contato: (32) 3216-2515 / 3232-2091 / 9987-8700

**Endereço e telefone do Comitê de ética em pesquisa do HU-UFJF:** Prédio da Biblioteca Central s/nº - Pró-Reitoria de Pesquisa - Campus Universitário da UFJF - Fone: (32) 3229-3784  
Horário de funcionamento: **08:00 às 12:00 horas, de segunda à sexta-feira.**

**Informações ao participante ou responsável:**

1. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo verificar a presença de fragilidade na Doença Renal Crônica.
2. Você será submetido a avaliações cardiológica, sanguínea e testes físicos para verificar a presença de fragilidade, além de ser submetido a uma entrevista para aplicação do questionário de qualidade de vida. Abaixo, uma breve descrição de todas as avaliações que serão realizadas em caso de consentimento:  
  
composição corporal (por densitometria óssea), marcadores inflamatórios como interleucina 6, proteína C-reativa, colesterol (por exame de sangue), força muscular (por dinamometria), e acidose metabólica (por exame de sangue venoso).
3. Para a realização dos testes você será atendido na Fundação IMEPEN e em duas clínicas médicas de Juiz de Fora.
4. A sua participação poderá envolver alguns riscos que serão descritos abaixo. Porém, não interferirão no decurso do seu tratamento. Você será acompanhado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção das avaliações e do protocolo proposto.

A) Avaliação da DRC pela creatinina: Risco mínimo, normalmente causado por desconforto.

- B) Avaliação cardiológica: Risco mínimo, normalmente causado por desconforto.
- C) Qualidade de vida: Risco mínimo.
- D) Teste de caminhada de 6 minutos: Risco mínimo, normalmente causado por cansaço excessivo durante a realização do teste.
- E) Avaliação da composição corporal: Risco mínimo, normalmente causado por desconforto local.
- F) Avaliações de marcadores inflamatórios: Risco mínimo, pois segundo a resolução 196/96 do CNS, será retirado menos que 2% do volume circulante, podendo causar, normalmente, desconforto e pelo risco de contaminação.
- G) Avaliação da força muscular: Risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a realização do teste ou dor muscular de efeito tardio.
- H) Acidose metabólica: Risco maior que o mínimo, normalmente causado por desconforto e pelo risco de contaminação.
- I) Avaliação da fragilidade: Risco mínimo, normalmente causado por desconforto durante a realização do teste.

Os riscos são mínimos, pois os pacientes serão acompanhados por profissional treinado que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção do esforço exigido.

7. Você poderá se negar a participar bem como abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo de seu tratamento. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

8. As informações obtidas durante as avaliações e os exercícios serão mantidas em total sigilo. As informações assim obtidas, no entanto, poderão ser usadas para fins estatísticos ou científicos, não sendo divulgada sua identificação.

9. Você não terá despesas e compensação financeira pela sua participação no estudo. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você terá direito a tratamento médico na instituição.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG nº \_\_\_\_\_, residente à \_\_\_\_\_ na cidade de \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_, tel: \_\_\_\_\_ certifico ue, tendo lido as informações prévias e sido suficientemente esclarecido pelos responsáveis sobre todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do estudo, autorizando a minha participação no mesmo, como voluntário.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

---

Assinatura do paciente/ representante legal

---

Pesquisador responsável

## ANEXO 2

## CARTA DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº. 261/2008

**Protocolo CEP-UFJF:** 1500.191.2008 **FR:** 199652 **CAAE:** 2219.0.000.180-08

**Projeto de Pesquisa:** "Efeitos do Treinamento de Força no estado de Fragilidade e seus desfechos em pacientes com Doença Renal Crônica Pré-dialítica"

**Area Temática:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

**Pesquisadores Participantes:** Prof. Dr. José Marques Novo Júnior

**Instituição:** Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora

**Sumário/comentários do protocolo:**

O CEP analisou o Protocolo 1500.191.2008, Grupo III e considerou que:

- O autor informa que a Doença Renal Crônica (DRC) constitui hoje em um importante de saúde pública e, apesar dos avanços tecnológicos e científicos da medicina, os pacientes ainda permanecem limitados fisicamente com impacto negativo na saúde geral, na qualidade de vida e nos resultados como hospitalização e mortalidade. Dentre os principais problemas relacionados à DRC estão as doenças osteomioarticulares que são um dos grandes problemas, pois geram preocupação com a capacidade funcional do indivíduo que se deteriora com o avançar da doença. Entretanto, pouco se sabe da prevalência e de preditores de fragilidade na DRC. Observa-se, a partir da literatura científica, que há uma lacuna significativa ainda maior quando se relaciona a fragilidade aos estágios pré-dialíticos da DRC. Assim, faz-se mister desenvolver atividades afim de que esses pacientes sejam estimulados para que haja uma redução da fragilidade, do processo de perda funcional e tenham melhor qualidade de vida. Em virtude disso, o presente projeto tem grande relevância científica uma vez que pretende que os pacientes tenham uma melhora clínica após o protocolo experimental a ser realizado, sensibilizando, assim, a comunidade nefrológica da importância da atividade física para essa população.

- Esta pesquisa, portanto, tem como objetivo geral determinar o impacto de um programa de treinamento de força na Fragilidade de pacientes com DRC em fase pré-dialítica, correlacionar o estado de fragilidade com o desfecho dos pacientes com DRC em fase pré-dialítica e determinar os efeitos do programa de atividade física com os desfechos de Qualidade de Vida, Hospitalização e Mortalidade dos pacientes com DRC em fase pré-dialítica. Em virtude do acima exposto, consideramos que os objetivos são perfeitamente compatíveis com a proposta do estudo.

- Segundo a metodologia proposta, este estudo experimental terá, na primeira fase do estudo, uma amostra composta de 120 pacientes adultos de ambos os sexos, nos estágios 3, 4 e 5 da Doença Renal Crônica, durante um período de 12 meses. Do total de pacientes, 60 farão parte do Grupo Experimental (GE) e 60 sujeitos saudáveis farão parte do Grupo Controle (GC). Já na segunda fase do estudo, os pacientes do GE serão randomizados em novos dois grupos. Um grupo realizará o treinamento de força de acordo com o protocolo proposto e o outro grupo será o controle para comparação intergrupos. Inicialmente, todos os voluntários serão avaliados quanto a DRC. Em seguida, serão submetidos às seguintes avaliações: Avaliação cardiológica (objetivo identificar a ocorrência de alterações cardiovasculares que contra-indiquem a execução dos exercícios), Avaliação Fisioterapêutica (objetivo de identificar problemas osteomioarticulares que possam impedir a participação na pesquisa), responderão ao questionário de qualidade de vida (SF-36), teste de caminhada de seis minutos (onde o paciente será orientado a caminhar o mais rápido que ele conseguir durante seis minutos em uma pista plana de 30m), Avaliação da composição corporal (por adipometria), Avaliação de Marcadores Inflamatórios (através da dosagem sérica da Proteína C Reativa Ultra Sensível (PCRus), Interleucina 6 (IL-6), Colesterol total antes e após o treinamento), Avaliação da Força Muscular (por dinamometria de Membros Superiores, Membros Inferiores e Força de Preensão Manual), testes de esforço isométrico



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
 PRO-REITORIA DE PESQUISA  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
 36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

(eletromiografia - nível de ativação neuromuscular, de transdutores de força -preensão da mão e tensiômetros - força dos extensores e flexores do cotovelo e da força dos extensores e flexores do joelho), Acidose Metabólica (coleta de 5,0 mL de sangue venoso), Tipologia de Fibras e Capilaridade Muscular (biópsia muscular e sua análise será feita através de microscopia eletrônica). O protocolo experimental será dividido em duas fases onde, na primeira, todos os pacientes serão orientados a não fazerem nenhum tipo de atividade física neste período, sendo somente acompanhados pelo médico nefrologista. Este período será de 6 meses. Após este período, passarão pela primeira reavaliação. Já na segunda fase será realizado um treinamento de força por três vezes por semana durante seis meses. Cada sessão de treino será constituída de 10 minutos de aquecimento, 30 a 40 minutos de treinamento neuromuscular e 10 a 15 minutos de desaquecimento. Durante o treinamento a prescrição será realizada de forma individualizada. Salienta-se, desta forma, que a metodologia proposta vai ao encontro dos objetivos determinados nesta pesquisa e a análise estatística foi detalhada adequadamente no projeto. O pesquisador deixa claro, na metodologia, que os voluntários submetidos ao programa de treinamento de força serão reavaliados em relação a todos os testes aos quais serão submetidos na avaliação inicial e após a fase 1 do experimento. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão foram detalhados adequadamente na metodologia do estudo.

- Na metodologia foi feita menção dos riscos inerentes à realização das atividades necessárias para a realização da pesquisa proposta.

- As referências bibliográficas sustentam adequadamente os objetivos do estudo.

- No orçamento financeiro detalhado apresentado em anexo, os gastos inerentes à realização deste estudo não foram detalhados em espécie. O pesquisador principal relata que serão necessários exames como os de sangue para marcadores inflamatórios, o eletrocardiograma de esforço, os de força e, uma vez que o CAS possui todos os materiais e a infra-estrutura necessária para a execução da pesquisa e foi apresentado, em anexo, concordância dos responsáveis com a execução deste estudo, subentende-se que o presente projeto não gerará custos adicionais para a sua execução.

- O cronograma está descrito em meses, com o início das atividades em Outubro de 2008, com avaliações iniciais dos voluntários previstas para Novembro de 2008 e, o término do protocolo experimental, em Dezembro de 2010.

- O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada e clara para compreensão do sujeito e contém uma descrição suficiente dos procedimentos a serem realizados. Há informações suficientes para que os voluntários possam fazer contato com o pesquisador responsável assim como com este comitê. Além disso, está esclarecido que o voluntário não terá despesas ou compensação financeira em função da sua participação e que haverá tratamento médico especializado na instituição na qual a pesquisa será realizada diante de eventuais danos à saúde do indivíduo comprovadamente causados pelos procedimentos previstos na metodologia deste estudo.

- A qualificação dos pesquisadores é compatível com o projeto de pesquisa apresentado.

- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê relatórios parciais e o relatório final da pesquisa.

**Situação:** Projeto Aprovado  
 Juiz de Fora, 18 de dezembro de 2008.

Prof. Dra. Iêda Maria Vargas Dias  
 Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI	
DATA:	29/01/2009
ASS:	

OBS: Abaixo, a carta de aceite do CEP para as alterações metodológicas da tese



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

**Adendo ao Parecer nº 261/2008**

**Protocolo CEP-UFJF:** 1500.191.2008 **FR:** 199652 **CAAE:** 2219.0.000.180-08

**Projeto de Pesquisa:** "Fragilidade na Doença Renal Crônica: Epidemiologia e Fatores de Risco"

**Area Temática:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Marcus Gomes Bastos

**Pesquisadores Participantes** José Marques Novo Júnior

**Instituição:** Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora

**Sumário/comentários do protocolo:**

O pesquisador enviou ao comitê uma carta solicitando inclusão de um novo procedimento metodológico, uma vez que se julgou necessário para atender as necessidades. Enviou também uma nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi substituído para atender a nova proposta.

Todos os documentos foram devidamente apresentados e o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação.

Juiz de Fora, 05 de abril de 2011

Prof. Dra. Iêda Maria A. Vargas Dias  
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI

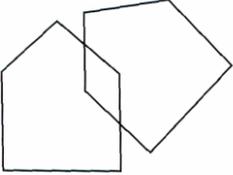
DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2011

ASS: \_\_\_\_\_

## ANEXO 3

**MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)**

1.	Orientação temporal (0 - 5 pontos)	Em que dia estamos?	Ano Semestre Mês Dia Dia da semana	1 1 1 1 1
2.	Orientação espacial (0 - 5 pontos)	Onde estamos?	Estado Cidade Bairro Rua Local	1 1 1 1 1
3.	Repita as palavras (0 - 3 pontos)	Peça ao paciente para repetir as palavras depois de dizê-las. Repita todos os objetos até que o entrevistado o aprenda (máximo 5 repetições)	Caneca Tijolo Tapete	1 1 1
4.	Cálculo	O(a) Sr(a) faz cálculos?	Sim (vá para 4a) Não (vá para 4b)	
4a.	Cálculo (0 - 5 pontos)	Se de R\$100,00 fossem tirados R\$ 7,00 quanto restaria? E se tirarmos mais R\$ 7,00? (total 5 subtrações)	93 86 79 72 65	1 1 1 1 1
4b.	Cálculo (0 - 5 pontos)	Soletre a palavra MUNDO de trás para frente		
5.	Memorização	Repita as palavras que disse há pouco	Caneca Tijolo Tapete	1 1 1
6.	Linguagem (0-3 pontos)	Mostre um relógio e uma caneta e peça ao idoso para nomeá-los	Relógio Caneta	1 1
7.	Linguagem (1 ponto)	Repita a frase:	NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ.	1
8.	Linguagem (0-2 pontos)	Siga uma ordem de três estágios:	Pegue o papel com a mão direita Dobre-o ao meio Ponha-o no chão	1 1 1
9.	Linguagem (1 ponto)	Escreva em um papel: “feche os olhos”. Peça ao idoso para que leia a ordem e a execute	FECHE OS OLHOS	1
10.	Linguagem (1 ponto)	Peça ao paciente para escrever uma frase completa.		1

11.	Linguagem (1 ponto)	Copie o desenho: 	<b>1</b>
-----	------------------------	---	----------

VALOR FINAL: \_\_\_\_\_ pontos

**Avaliações dos resultados:** Pontuação total = 30 pontos.

As notas de corte sugeridas são:

Analfabetos = 19

1 a 3 anos de escolaridade = 23

4 a 7 anos de escolaridade = 24

> 7 anos de escolaridade = 28

## ANEXO 4

## QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 (CICONELLI, 1999)

<b>SF - 36 PESQUISA EM SAÚDE</b>
----------------------------------

**Instruções:** questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

- Excelente .....1
- Muito boa .....2
- Boa .....3
- Ruim .....4
- Muito ruim .....5

2. **Comparada há um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora?**

(circule uma)

- Muito melhor agora do que há um ano atrás .....1
- Um pouco melhor agora do que há um ano atrás .....2
- Quase a mesma de um ano atrás .....3

- Um pouco pior agora do que há um ano atrás .....4

- Muito pior agora do que há um ano atrás .....5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. <b>Atividades vigorosas</b> , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes.	1	2	3
b. <b>Atividades moderadas</b> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d. Subir <b>vários</b> lances de escada	1	2	3
e. Subir <b>um lance</b> de escada	1	2	3
f. Curva-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar <b>mais de 1 quilômetro</b>	1	2	3
h. Andar <b>vários quarteirões</b>	1	2	3
i. Andar <b>um</b> quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas como o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu <b>a quantidade de tempo</b> que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b. Realizou <b>menos tarefas</b> do que você gostaria ?	1	2
c. Esteve <b>limitado</b> no seu tipo de trabalho ou em outras atividades ?	1	2
d. Teve <b>dificuldade</b> de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu <b>a quantidade de tempo</b> que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b. Realizou <b>menos tarefas</b> do que você gostaria ?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

- (circule uma)
- De forma nenhuma .....1
  - Ligeiramente .....2
  - Moderadamente .....3
  - Bastante .....4
  - Extremamente .....5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas** ?

- (circule uma)
- Nenhuma .....1
  - Muito leve .....2
  - Leve .....3
  - Moderada .....4
  - Grave .....5
  - Muito grave .....6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo, tanto o trabalho fora de casa quanto o dentro de casa)?

- (circule uma)
- De maneira alguma .....1
  - Um pouco .....2
  - Moderadamente .....3
  - Bastante .....4
  - Extremamente .....5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às **últimas 4 semanas**.

(circule um número em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de forças ?.	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo ?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido ?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado ?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz ?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado ?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com a as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes etc.)?

(circule uma)

- Todo o tempo .....1
- A maior parte do tempo .....2
- Alguma parte do tempo .....3
- Uma pequena parte do tempo .....4
- Nenhuma parte do tempo .....5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você ?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5