

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Viviane Angelina de Souza

**AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA**

Juiz de Fora

2017

Viviane Angelina de Souza

**AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA**

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Saúde 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 em Saúde.

Orientador: Professor Doutor Marcus Gomes Bastos.

Juiz de Fora

2017

Souza, Viviane Angelina de.

Avaliação de sarcopenia em pacientes com doença renal crônica pré-dialítica / Viviane Angelina de Souza. -- 2017.

145 f. : il.

Orientador: Marcus Gomes Bastos

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. Sarcopenia. 2. Obesidade sarcopênica. 3. Doença renal crônica. 4. Inflamação. 5. Ultrassonografia. I. Bastos, Marcus Gomes, orient. II. Título.

**AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA**

Viviane Angelina de Souza

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Saúde 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 em Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Natália Maria da Silva Fernandes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Danielle Guedes Andrade Ezequiel
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Carla Maria Avesani
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Henrique Novais Mansur
Instituto Federal do Sudeste de Minas – Campus Rio Pomba

Aprovada em: 26 de outubro de 2017.

Conceito: A.

Dedico este trabalho à toda minha família, em especial, à minha filha, Vitória de Souza Ferreira Oliveira.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por ter-me dado paciência e perseverança para cumprir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Heli Zito e Célia, meus eternos orientadores, por todo o amor, empenho e sacrifícios realizados para minha formação. Obrigada pela presença e apoio incondicionais.

Ao meu marido, Alexandre Ferreira Oliveira, pelo amor, paciência e incentivo na realização de todos os meus projetos.

À minha filha, Vitória, fonte de todo o meu amor e inspiração, espero que possa entender os momentos em que estive ausente para poder me dedicar a este trabalho, e que um dia tenha orgulho desta minha realização.

À minha irmã, Teresa Cristina, pelo apoio incondicional, amor e amizade constantes em todos os momentos da minha vida.

Aos meus professores, Dr. Antônio Scafuto Scotton e Dr. Paulo Madureira de Pádua, exemplos de vida e profissionalismo.

Ao meu orientador, Dr. Marcus Gomes Bastos, pelos ensinamentos, dedicação e paciência dispensados.

Ao amigo Dílmerson Oliveira, pela parceria e incentivo constantes.

Aos professores Natália Maria da Silva Fernandes, Henrique Novais Mansur e Fernando Antônio Basile Colugnati, pelo auxílio na realização deste trabalho.

Aos colaboradores Carolina Souza Miranda, Eduardo Neumann Cupolilo, Guilherme Cardenaz de Souza, José Otávio do Amaral Corrêa, Luanda Thais Mendonça Santos e Sérgio Ribeiro Barbosa pelas valiosas contribuições em todas as etapas da realização deste estudo.

Aos membros da banca, pela disponibilidade e valiosas contribuições.

A todos os professores do programa de Pós-Graduação, pelos ensinamentos e ajuda em minha formação.

A todos os funcionários do CAS/HU da UFJF e da Fundação IMEPEN que, de alguma maneira, contribuíram para este estudo.

Aos pacientes renais crônicos participantes deste trabalho, exemplos de luta e persistência, meu muito obrigado.

Enfim, a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para este estudo e que aqui não foram citados, minha eterna gratidão.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”.

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: A Sarcopenia é uma condição crônica associada ao envelhecimento e caracterizada por redução da massa muscular, força e função. A prevalência de sarcopenia em pacientes com doença renal crônica (DRC) é aumentada e associa-se ao aumento da morbimortalidade. Além disso, a ocorrência concomitante de obesidade e perda muscular, condição definida por obesidade sarcopênica (OS), é comum na DRC, associando-se com pior sobrevida e função física. A tomografia computadorizada (TC) e a absorciometria com emissão de energia dupla (DXA) são consideradas para avaliação da massa muscular, entretanto, o custo e a dificuldade de acesso são fatores limitantes para o seu uso, tornando-se essencial a pesquisa de métodos mais acessíveis e de menor custo. A ultrassonografia (US) vem surgindo como um método promissor na avaliação da massa muscular em algumas populações com doenças crônicas, comparável à avaliação realizada pela TC. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica em pacientes com DRC pré-dialítica e suas associações com variáveis clínicas, laboratoriais, marcadores inflamatórios e medidas de obesidade visceral. Além disso, objetivamos investigar a validade e confiabilidade da medida da área transversa do reto femoral (ATRF) pela US comparado à TC, em pacientes com DRC pré-dialítica, além da associação entre estas medidas e o diagnóstico de sarcopenia. **Métodos:** Foram avaliados 100 pacientes com DRC pré-dialítica, de ambos os sexos e com mais de 65 anos. A sarcopenia foi definida pelos critérios do Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em Idosos (EWGSOP) e do Projeto de Sarcopenia da Fundação do Instituto Nacional de Saúde (FNIH), utilizando a DXA para cálculo da massa muscular. Foram também avaliados dados sociodemográficos e clínicos, atividades de vida diária, capacidade funcional e nível de atividade física. A inflamação foi avaliada pela proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRus) e interleucinas (IL) 4 e 6. A obesidade foi definida de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC), Índice de Massa Gorda (IMG) e o Percentual de Gordura Corporal Total (PGCT). A obesidade visceral foi avaliada pelas medidas do tecido adiposo visceral (VAT) e gordura androide. Para comparação, os pacientes foram divididos em não-obesos e não-sarcopênicos, obesos, sarcopênicos e obesos sarcopênicos. A ATRF foi avaliada usando US e TC. **Resultados:** A prevalência de sarcopenia foi de 11,9% e 28,7% utilizando os critérios do EWGSOP e do FNIH, respectivamente. A sarcopenia foi mais prevalente nos estágios mais avançados da DRC (34,5% nos estágios 2 e 3A e 65,5% nos estágios 3B, 4 e 5) e associada com pior desempenho nas atividades da vida diária ($p=0,049$), menor velocidade de caminhada ($p<0,001$) e maiores índices de massa corporal (IMC) ($p=0,001$) no modelo não

ajustado. Além disso, os pacientes com sarcopenia apresentaram menor capacidade funcional ($p=0,012$) e maior prevalência de inatividade física ($p=0,041$) em comparação com pacientes sem sarcopenia. Após o ajuste para variáveis confundidoras, a sarcopenia manteve associação significativa com a velocidade de caminhada ($p=0,004$) e IMC ($p=0,002$). Os níveis de PCRus foram inversamente correlacionados com a massa magra apendicular ajustada pelo IMC ($p=0,007$) e apresentaram uma correlação positiva com IMC ($p=0,001$). Os níveis de IL4 apresentaram correlação positiva com a velocidade de caminhada ($p=0,007$) e massa magra nos membros inferiores ($p=0,022$). A prevalência de obesidade foi de 19,8%, 37,6% e 48,5%, e de OS foi de 15,8%, 13,9% e 27,7%, quando utilizados os critérios do IMC, PGCT e IMG, respectivamente. Com relação ao perfil metabólico, observamos que o IMC, IMG, VAT e gordura androide ($p<0,001$) foram mais elevados nos obesos e obesos sarcopênicos, utilizando o critério de obesidade do IMC e IMG. Houve associação entre as medidas de obesidade visceral com o IMC, IMG e estágio 4 da DRC. A taxa de filtração glomerular (TFG) apresentou correlação positiva com VAT ($r=0,311$; $p=0,002$), gordura androide ($r=0,414$; $p<0,001$), IMC ($r=0,348$; $p<0,001$) e IMG ($r=0,272$, $p=0,006$). A diferença das médias da ATRF avaliada por US e TC foi de 3,97 mm, com uma forte correlação entre os métodos ($p<0,001$). O Bland-Altman mostrou uma boa concordância entre TC e US. Com base na definição de baixa massa muscular da ATRF pelo US, observou-se uma prevalência de sarcopenia de 12%. **Conclusões:** A sarcopenia foi comum em pacientes com DRC, particularmente nos estágios mais avançados da doença. Observamos uma associação entre os níveis de marcadores inflamatórios e massa magra apendicular, performance física e IMC. Além disso, a obesidade e a obesidade sarcopênica foram prevalentes nos pacientes com DRC, principalmente quando utilizada a definição de obesidade pelo IMG. Houve associação entre um pior perfil metabólico e medidas de obesidade visceral nos pacientes obesos e OS com a definição de obesidade pelo IMC e IMG. A TFG associou-se com obesidade visceral, principalmente no estágio 4 da DRC. Por fim, a US demonstrou ser um método válido e confiável para avaliar a ATRF em pacientes com DRC pré-dialítica.

Palavras-chave: Sarcopenia; Obesidade sarcopênica; Doença renal crônica; Inflamação; Ultrassonografia.

ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is a chronic condition associated with aging characterized by reduced muscle mass, strength and function. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease (CKD) is increased and is associated with increased morbidity and mortality. In addition, the concomitant occurrence of obesity and muscle loss, a condition defined by sarcopenic obesity (SO), is common in CKD, associated with worse survival and physical function. Computed tomography (CT) and dual-energy x-Ray absorptiometry (DXA) are considered for evaluation of muscle mass, however, cost and difficulty of access are limiting factors for its use. Due to the population aging, it is essential to research new methods for assessing muscle mass, which are more affordable and less costly. Ultrasonography (US) has emerged as a promising method for assessing muscle mass in some populations with chronic diseases, comparable to the evaluation performed by CT.

Objectives: To evaluate the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with CKD not yet on dialysis, and its associations with clinical, laboratory, inflammatory markers and measures of visceral obesity. In addition, we aimed to investigate the validity and reliability of rectus femoris cross-sectional area (RF_{CSA}) measurement compared to CT in CKD patients not yet on dialysis, and the association between these measurements and the diagnosis of sarcopenia.

Methods: A total of 100 patients of both sexes and aged over 65 were evaluated. Sarcopenia was defined by the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) and of the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project, using DXA to calculate muscle mass. Sociodemographic and clinical data, activities of daily living, functional capacity and level of physical activity were also evaluated. Inflammation was assessed by high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin (IL) 4 and 6. Obesity was defined according to the Body Mass Index (BMI), Fat Mass Index (FMI) and the Percentage of Total Body Fat (PTBF). Visceral obesity was evaluated by measures of visceral adipose tissue (VAT) and android fat. For comparison, the patients were divided into groups of non-obese and non-sarcopenic, obese, sarcopenic and obese sarcopenic. RF_{CSA} was assessed using US and CT.

Results: The prevalence of sarcopenia was 11.9% and 28.7% using the EWGSOP and FNIH criteria, respectively. Sarcopenia was more prevalent in the more advanced stages of CKD (34.5% in stages 2 and 3A and 65.5% in stages 3B, 4 and 5) and associated with worse performance in activities of daily living ($p=0.049$), lower walking speed ($p<0.001$) and higher BMI ($p=0.001$) in the non-adjusted model. In addition, patients with sarcopenia had lower functional capacity ($p=0.012$)

and higher prevalence of physical inactivity ($p=0.041$) compared to patients without sarcopenia. After adjusting for confounding variables, sarcopenia was still significantly associated with walking speed ($p=0.004$) and BMI ($p=0.002$). HsCRP levels were inversely correlated with lean mass adjusted for BMI ($p=0.007$) and were also positively associated with BMI ($p=0.001$). IL4 levels were positively correlated with walking speed ($p=0.007$) and lean body mass in the lower limbs ($p=0.022$). The prevalence of obesity was 19.8%, 37.6% and 48.5%, and of SO was 15.8%, 13.9% and 27.7%, when the criteria of BMI, PTBF and FMI were used, respectively. Regarding the metabolic profile, we observed that BMI, FMI, VAT and android fat ($p<0.001$) were higher in obese and SO patients, using the BMI and FMI obesity criteria. There was an association between measures of visceral obesity with BMI, FMI and stage 4 of CKD. The glomerular filtration rate (GFR) showed a positive correlation with VAT ($r=0.311$, $p=0.002$), android fat ($r=0.414$, $p<0.001$), BMI ($r=0.348$, $p<0.001$) and FMI ($r=0.272$, $p=0.006$). The difference in mean RF_{CSA} by US and CT was 3.97 mm, with a strong correlation between the methods ($p<0.001$). Bland-Altman showed good agreement between CT and US. Based on the definition of low muscle mass according to US of the RF_{CSA} , a sarcopenia prevalence of 12% was observed. **Conclusions:** Sarcopenia was common in patients with CKD, particularly in the more advanced stages of the disease. We observed an association between levels of inflammatory markers and appendicular lean mass, physical performance and BMI. In addition, obesity and SO were prevalent in patients with CKD, mainly when the FMI obesity criteria was used. There was an association between a worse metabolic profile and visceral obesity measures in obese and SO patients when the BMI and FMI criteria for obesity were used. Regarding CKD, there was an association between GFR and visceral obesity, mainly in stage 4. Finally, US has proven to be a valid and reliable method for assessing RF_{CSA} in patients with CKD not yet on dialysis.

Keywords: Sarcopenia; Sarcopenic obesity; Chronic kidney disease; Inflammation; Ultrasonography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	Altura
A ²	Altura ao quadrado
ADLs	Atividades de vida diária
ALMI	<i>Appendicular lean mass index</i>
ANOVA	Análise de Variância
ATRF	Área transversa do reto femoral
AUC	Área sob a curva
ATP	Trifosfato de adenosina
AVD	Atividades de vida diária
BIA	Bioimpedância
CAF	Fragmento C terminal da agrina
CAS/HU	Centro de Atenção à Saúde/Hospital Universitário
CID-10	Código Internacional de Doenças-10
CKD	<i>ChronicKidneyDisease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
DM	Diabetes melitus
DP	Diálise peritoneal
DPAC	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DEP	Desnutrição energético-proteica
DRC	Doença renal crônica
DR	Doença renal
DXA	Absorciometria com emissão de energia dupla
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima
EUA	Estados Unidos da América
EWGSOP	Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em Idosos
FFR	Falência funcional renal
FGF	Fator de crescimento derivado do fibroblasto
FNIH	Fundação do Instituto Nacional de Saúde
g	Grama
GH	Hormônio de crescimento
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV/AIDS	Vírus da imunodeficiência humana/Síndrome da imunodeficiência adquirida
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IGF	Fator de crescimento derivado da insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMEPEN	Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia
IMG	Índice de massa gorda
IMMA	Índice de massa magra apendicular
ISRNM	<i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
K	Potássio
Kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma/metro quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Log	Logaritmo
LogII	Logaritmo interleucina
m ²	Metro quadrado
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mg/dL	miligrama/decilitro
mg/g	miligrama/grama
mg/L	miligrama/litro
MMA	Massa magra apendicular
mmHg	Milímetros de mercúrio
m/s	Metro por segundo
NFκβ	Fator de transcrição nuclear kappa beta
NHANES	National Health and Nutrition Survey
NPV	<i>Negative predictive value</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Obesidade sarcopênica
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRus	Proteína C reativa ultrasensível
PCT	Potássio corporal total
PEW	<i>Protein-energy wasting</i>
PFE	Pico de fluxo expiratório
PGCT	Percentual de gordura corporal total
pg/mL	Picograma/mililitro
PTH	Paratormônio intacto
RM	Ressonância magnética
ROC	Característica de operação do receptor
RVD	Receptores de vitamina D
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCPT	Teste de potência para subir escadas
SPPB	Bateria curta de performance física
SUP	Sistema ubiquitina-proteossoma
TC	Tomografia computadorizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF-beta	Fator de transformação do crescimento-beta
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGUG	<i>Timed get up and go</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
TRS	Terapia renal substitutiva
UA/UC	Relação albumina/creatinina urinária
US	Ultrassonografia
VAT	Tecido adiposo visceral
VPN	Valor preditivo negativo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação do risco de progressão da DRC por intensidade de cor.....	23
Figura 2	Mecanismos de sarcopenia.....	27
Figura 3	Efeito do envelhecimento sobre a unidade motora e fibras musculares jovens, envelhecidas e sarcopênicas.....	29
Figura 4	Algoritmo do EWGSOP para definição de sarcopenia.....	38
Figura 5	Etiologia da sarcopenia urêmica.....	42
Figure 6	Boxplot of the levels of high-sensitivity C-reactive protein (A) and log for Interleukin 6 (B) and 4 (C) in patients with and without sarcopenia.....	80
Figure 7	Scatter plot between high-sensitivity C-reactive protein (Figures A and B) and log for interleukin 4 (Figures C and D) and clinical variables.....	82
Figure 8	RF _{CSA} evaluation by CT (A) and US (B)	95
Figure 9	Graph showing the correlation between RF _{CSA} measurements by CT and US.....	97
Figure 10	Bland-Altman plot of the differences between RF _{CSA} measurements by CT and US.....	98
Figura 11	Prevalência de obesidade, sarcopenia e obesidade sarcopênica na DRC pré-dialítica.....	104
Figura 12	Gráfico de dispersão da associação entre IMC, gordura androide (A) e VAT (B).....	108
Figura 13	Gráfico de dispersão da associação entre IMG, gordura androide (A) e VAT (B).....	109
Figura 14	Gráfico de dispersão da associação entre TFG e VAT (A), gordura androide (B), IMC (C) e IMG (D).....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estagiamento da DRC proposto pelo grupo de trabalho K/DOQI e atualizado pelo National Collaborating Center for Chronic Conditions (K/DOQI; KDIGO, 2009).....	23
Tabela 2	Crêterios para o diagnóstico de sarcopenia.....	26
Tabela 3	Categorias da sarcopenia baseadas no fator causal.....	30
Tabela 4	Estadiamento da sarcopenia de acordo com o EWGSOP.....	30
Tabela 5	Medidas de massa, força e performance muscular em pesquisa e prática clínica.....	31
Tabela 6	Métodos para avalia�o da massa muscular, vantagens e limita�es.....	33
Tabela 7	Sarcopenia, caquexia, desnutri�o energético-proteica e fragilidade.....	41
Tabela 8	Sarcopenia e Doença Renal Crônica.....	49
Tabela 9	Principais estudos controlados e randomizados sobre nutri�o na DRC.....	52
Tabela 10	Classifica�o do peso pelo �ndice de Massa Corporal	58
Tabela 11	Limiares de classifica�o do �ndice de Massa Gorda (IMG).....	59
Tabela 12	Crêterios do FNIH e EWGSOP para diagnóstico de sarcopenia.....	68
Table 13	FNIH and EWGSOP recommended criteria for sarcopenia.....	76
Table 14	Clinical and sociodemographic characteristics of the study groups.....	78
Table 15	Laboratory characteristics of the study groups.....	79
Table 16	Odds ratio for sarcopenia adjusted for confounding variables.....	84
Table 17	Clinical and laboratory characteristics of the study group.....	96
Table 18	Cutoff of the RF _{CSA} , sensitivity, specificity, and NPV by gender, defined by US.....	98
Tabela 19	Compara�o entre grupos de não-sarcopênicos e não-obesos, obesos, sarcopênicos, e obesos sarcopênicos. Classifica�o de obesidade pelo IMC.....	105
Tabela 20	Compara�o entre grupos de não-sarcopênicos e não-obesos, obesos, sarcopênicos, e obesos sarcopênicos. Classifica�o de obesidade pelo PGCT.....	105

Tabela 21	Comparação entre grupos de não-sarcopênicos e não-obesos, obesos e obesos sarcopênicos. Classificação de obesidade pelo IMG.....	106
Tabela 22	Medidas de obesidade e obesidade visceral nos estágios de DRC.....	107

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	22
2.2 SARCOPENIA.....	24
2.2.1 Mecanismos de sarcopenia	27
2.2.2 Categorias e estágios da sarcopenia	30
2.2.3 Diagnóstico da sarcopenia	31
2.2.3.1 <i>Avaliação da massa muscular</i>	31
2.2.3.1.1 Técnicas de aquisição de imagem corporal.....	31
2.2.3.1.2 Outras técnicas de avaliação de massa muscular.....	32
2.2.3.2 <i>Avaliação da força muscular</i>	34
2.2.3.2.1 Força de preensão palmar (HANDGRIP).....	34
2.2.3.2.2 Extensão/Flexão do joelho.....	35
2.2.3.2.3 Pico de fluxo expiratório (PFE).....	35
2.2.3.3 <i>Avaliação da performance física</i>	36
2.2.3.3.1 Bateria curta de performance física (SPPB).....	36
2.2.3.3.2 Velocidade de marcha.....	36
2.2.3.3.3 Teste TIMED GET-UP-AND-GO (TGUG).....	36
2.2.3.3.4 Teste de potência para subir escadas (SCPT).....	36
2.2.3.4 <i>Definições de sarcopenia baseadas na massa muscular</i>	37
2.2.3.4.1 Definição por Baumgartner e colaboradores (1998).....	37
2.2.3.4.2 Definição por Delmonico e colaboradores (2007).....	37
2.2.3.4.3 Definição por Newman e colaboradores (2003).....	37
2.2.3.5 <i>Definições de sarcopenia baseadas na massa, força e função muscular</i>	38
2.3 SARCOPENIA: PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS.....	39
2.4 SARCOPENIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	40
2.4.1 Etiologia da sarcopenia na DRC	41
2.4.1.1 <i>Células progenitoras e células satélites</i>	42
2.4.1.2 <i>Inflamação</i>	42
2.4.1.3 <i>Sistema ubiquitina proteossoma dependente de ATP</i>	44

2.4.1.4 Acidose metabólica.....	44
2.4.1.5 Alterações na vitamina D.....	44
2.4.1.6 Alterações na angiotensina II.....	45
2.4.1.7 Alterações no apetite.....	46
2.4.1.8 Alterações nos hormônios sexuais.....	46
2.4.1.9 Alterações no hormônio de crescimento.....	46
2.4.1.10 Alterações na insulina.....	47
2.4.1.11 Desnutrição energético-proteica.....	47
2.4.1.12 Inatividade física e exercícios.....	48
2.4.1.13 Alterações na miostatina e follistatina.....	48
2.4.2 Estudos sobre sarcopenia e DRC.....	49
2.5 TRATAMENTO DA SARCOPENIA.....	50
2.5.1 Exercícios.....	50
2.5.2 Nutrição adequada.....	51
2.5.3 Reposição hormonal.....	53
2.5.4 Correção da acidose metabólica e resistência insulínica.....	55
2.5.5 Perspectivas terapêuticas.....	55
2.6 OBESIDADE E OBESIDADE SARCOPÊNICA.....	56
2.7 OBESIDADE E OBESIDADE SARCOPÊNICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	59
3 OBJETIVOS.....	63
4 HIPÓTESES.....	64
5 JUSTIFICATIVA.....	65
6 METODOLOGIA.....	66
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
8 RESULTADOS.....	72
8.1 ARTIGO 1.....	72
8.2 ARTIGO 2.....	91

8.3 RESULTADOS ADICIONAIS.....	103
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	113
REFERÊNCIAS.....	114
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP.....	132
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	134
ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	136
ANEXO D – AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA.....	137
ANEXO E – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA.....	139
ANEXO F – QUESTIONÁRIO MINNESOTA.....	144

1 INTRODUÇÃO

A proporção de idosos na população tem aumentado tornando-se de suma importância o estudo dos processos degenerativos que ocorrem com o avançar da idade (ROSENBERG, 1997). Destaca-se, nesse contexto, a sarcopenia, que compreende a perda progressiva da massa muscular relacionada à idade, podendo exercer efeitos deletérios sobre a saúde do idoso (BAUMGARTNER et al., 1998).

A sarcopenia representa um estado de saúde prejudicado, resultando em distúrbio de locomoção, risco aumentado de quedas e fraturas, dificuldade para o desempenho das atividades da vida diária, incapacidades, perda da independência e risco aumentado de morte (CEDERHOLM et al., 2011).

A prevalência elevada de sarcopenia tem sido descrita em diversas regiões, incluindo países desenvolvidos e em desenvolvimento, acometendo indivíduos saudáveis e portadores de doenças crônicas, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e doença renal crônica (DRC) (DOMICIANO et al., 2013).

Na DRC há um aumento da prevalência de sarcopenia em estágios mais avançados da doença (FOLEY et al., 2007). Nessa população, a sarcopenia está associada a desfechos desfavoráveis, incluindo maior mortalidade (ISOYAMA et al., 2014; ROSENBERG et al., 2014). Até o momento, a maioria das avaliações foi realizada em pacientes em diálise, sendo escassos os estudos que abordaram sarcopenia na DRC pré-dialítica.

A obesidade nos idosos tem um efeito sinérgico com a sarcopenia, proporcionando piora da incapacidade física. A obesidade sarcopênica (OS), que compreende uma redução de massa muscular e um aumento da massa gorda, está mais fortemente associada à incapacidade física do que a obesidade e a sarcopenia, isoladamente (BAUMGARTNER et al., 2004; ROLLAND et al., 2009). A obesidade e a perda muscular são comuns na DRC associando-se com pior sobrevida e função física (JOHANSEN; LEE, 2015).

Em 2010, o Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em Idosos (EWGSOP), desenvolveu um guia prático com definição e critérios diagnósticos de sarcopenia. Dessa forma, define-se sarcopenia como a redução da massa muscular associada à redução da força ou função muscular adjunta ao envelhecimento ou secundárias a outras causas, como doenças crônicas (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Recentemente, foram propostas novas definições pelo Projeto de Sarcopenia da Fundação do Instituto Nacional de Saúde (FNIH) (MCLEAN; KIEL, 2015).

Várias técnicas podem ser utilizadas para avaliação da massa muscular. A disponibilidade, o custo e o contexto em que a sarcopenia está sendo avaliada, ou seja, em pesquisa ou na prática clínica diária, determinarão qual método será empregado (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são consideradas como padrão ouro para avaliação da massa muscular. Entretanto, o custo, a dificuldade de acesso e a radiação são fatores limitantes para o seu uso na prática clínica (CHIEN; HUANG; WU, 2008).

A densitometria de corpo inteiro avaliada pela absorciometria com emissão de energia dupla (DXA) é uma alternativa atraente tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica, sendo capaz de diferenciar gordura, tecido ósseo e massa magra. Até o momento, a definição de redução da massa muscular baseia-se na análise por esse método (BAUMGARTNER et al., 1998). Entretanto, o equipamento não é portátil, o que pode limitar seu uso em estudos epidemiológicos de larga escala (CHIEN; HUANG; WU, 2008).

A ultrassonografia (US), um método de baixo custo, fácil acesso e portátil vem surgindo como um método promissor na avaliação da massa muscular em algumas populações com doenças crônicas, comparável à avaliação realizada pela TC e RM (REEVES; MAGANARIS; NARICI, 2004; SANADA et al., 2006).

O tratamento da sarcopenia ainda é controverso, havendo a necessidade de estudos clínicos para uma melhor definição terapêutica. A realização de exercícios de treinamento de força, assim como dieta adequada estão entre as modalidades que reconhecidamente melhoram a massa, a força e a função muscular (FRONTERA et al., 1988; LANG et al., 2010).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica em pacientes com DRC pré-dialítica e sua associação com variáveis clínicas, marcadores inflamatórios e medidas de obesidade visceral, além de estudar a medida da massa muscular utilizando a US, comparada à TC como padrão ouro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é um problema de saúde pública no mundo inteiro, atingindo tanto países desenvolvidos quanto países em desenvolvimento. Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que cerca de 26 milhões de adultos são portadores de DRC (TONELLI et al., 2011). No Brasil, a incidência e a prevalência de DRC estão aumentando. De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), baseados no Censo Brasileiro de Diálise de 2014, atualmente existem no Brasil 112.004 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), sendo que metade desses pacientes encontra-se na região Sudeste (SESSO et al., 2016).

A melhor medida da função renal global é a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e a sua diminuição é critério diagnóstico na DRC. A TFG pode variar de acordo com a idade, o sexo e a superfície corporal. Quando a TFG atinge valores muito baixos, inferiores a $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ de superfície corpórea, estabelece-se o que denominamos falência funcional renal (FFR) (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Independentemente da doença de base, os principais desfechos da DRC são suas complicações, decorrentes da perda da função renal, óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e FFR. Alguns estudos evidenciam que tais desfechos podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente com a implementação de medidas preventivas (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Define-se a DRC como a diminuição funcional renal ($\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e/ou lesão do parênquima renal (com função renal normal) presentes por um período igual ou superior a três meses. A proteinúria (albuminúria) persistente é o principal marcador de lesão do parênquima renal. Outros marcadores de lesão renal incluem anormalidades no sedimento urinário, principalmente hematuria glomerular (K/DOQI, 2002). A partir desta definição, e baseada na TFG, foi proposta a classificação (estagiamento) da DRC (KDOQI, 2002), revista em reunião de consenso (ECKARDT et al., 2009), apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Estagiamento da DRC proposto pelo grupo de trabalho K/DOQI e atualizado pelo National Collaborating Center for Chronic Conditions (K/DOQI; KDIGO, 2009)

Estágio	Descrição	TFG	Proteinúria
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥90	Presente
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89	Presente
3 ^a	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	45-59	Presente ou ausente
3B	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30-44	Presente ou ausente
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15-29	Presente ou ausente
5	FFR estando ou não em terapia renal substitutiva	<15	Presente ou ausente

TFG= Taxa de Filtração glomerular em mililitros/minuto (ml/min/1,73m²) FFR= Falência funcional renal. Fonte: Eckardt et al. (2009).

A progressão da DRC, ou seja, seu agravamento, pode ocorrer devido à influência de diversos fatores. Na **Figura 1** pode-se verificar as categorias de TFG e a albuminúria que refletem o risco de progressão da DRC por intensidade da cor: verde (baixo risco), amarelo (moderado risco), laranja (risco alto), vermelho e vermelho escuro (risco muito alto).

Figura 1 – Representação do risco de progressão da DRC por intensidade de cor

Prognóstico de DRC por TFG e Categorias de Albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente. Descrição e alcance		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentado	Moderadamente aumentado	Gravemente aumentado
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g 30 mg/mmol
Categorias TFG (ml/min/1,73 m ³). Descrição e alcance	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30-44			
	G4	Gravemente diminuída	15-29			
	G5	Insuficiência renal	<15			

Verde: baixo risco (se não houver outros marcadores de doença renal, sem DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: risco muito alto.

Fonte: Adaptado de KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD.

Dessa forma, observa-se que quanto menor a TFG, bem como maiores níveis de albuminúria, maior será o risco do paciente evoluir para estágios mais avançados da DRC.

Alguns pacientes apresentam suscetibilidade aumentada para DRC e são considerados grupos de risco. Entre eles, podemos citar os hipertensos, os diabéticos, os idosos, os portadores de doenças cardiovasculares, os familiares de pacientes portadores de DRC e os usuários de medicações nefrotóxicas (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; O'HARE et al., 2007).

De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise, as principais causas de DRC são a nefroesclerose hipertensiva (35%), seguida da nefropatia diabética (29%), glomerulonefrites crônicas (11%), rins policísticos (4%), outros diagnósticos (11%) e indefinidas (9%) (SESSO et al., 2016).

O processo de envelhecimento está associado à sarcopenia e ao aumento da prevalência da DRC. É importante enfatizar que tanto a sarcopenia quanto a uremia são doenças progressivas, o que contribui para a maximização da morbimortalidade e dos custos dos sistemas de saúde. O termo sarcopenia urêmica parece mais apropriado para descrever o processo de perda de massa muscular progressivo e cumulativo que ocorre na DRC, constituindo-se em um alvo terapêutico prioritário no sentido de prevenção e tratamento da perda de massa muscular nestes pacientes (FAHAL, 2014).

2.2 SARCOPENIA

Uma alteração grave associada ao processo de envelhecimento humano é o declínio progressivo na massa muscular esquelética, a qual gera redução na força e na funcionalidade (ROSENBERG, 1989, 1997). O declínio cumulativo da massa muscular chega a ser de 30-50% dos 40 aos 80 anos (PATEL et al., 2013). Entretanto, a magnitude desse fenômeno como um problema de saúde pública ainda não foi bem estabelecida, pois ainda são poucos os estudos longitudinais que têm como foco essa questão. Nos Estados Unidos, no ano 2000, estimou-se um custo atribuído à sarcopenia de cerca de 18,5 bilhões de dólares, o que representou 1,5% do total gasto em saúde naquele ano (JANSSEN et al., 2004). O *US Census Bureau* estima que 80 milhões de indivíduos, ou 20% da população americana, terão mais que 65 anos de idade até 2050 (MARTY et al., 2017).

Para uma melhor compreensão da definição de sarcopenia é fundamental o entendimento de que o corpo compreende dois compartimentos: o tecido gorduroso e o tecido não gorduroso. A gordura corporal é o resultado da soma do tecido adiposo (fibras colágenas e elásticas, fibroblastos e capilares) e da massa gorda (lípidos, principalmente triglicérides). O tecido não gorduroso pode ser denominado de massa corporal magra de tecidos moles ou

tecido corporal magro e inclui a água corporal total, a massa muscular esquelética e a parte dos órgãos livre de gordura (órgãos e massa residual, incluindo o tecido conjuntivo e o sangue). Quando a massa corporal magra de tecidos moles é somada ao tecido mineral ósseo, temos a massa corporal livre de gordura. Para fins diagnósticos, a massa muscular esquelética é o compartimento ideal a ser avaliado na pesquisa de anormalidades musculares (CARRERO et al., 2016).

Em 1989, Irwin Rosenberg propôs o termo sarcopenia (do grego “sarx” ou carne + “penia” ou perda) para descrever a perda de massa muscular relacionada à idade (ROSENBERG, 1989, 1997). Desde então, define-se sarcopenia como a perda de massa muscular que ocorre com o avançar da idade (MORLEY et al., 2001).

O termo sarcopenia foi operacionalizado pela primeira vez por Baumgartner e colaboradores como uma quantidade de massa muscular abaixo do desvio padrão da média avaliada em um grupo supostamente representativo de indivíduos jovens (BAUMGARTNER et al., 1998). Definições alternativas e critérios para o manejo da sarcopenia foram propostos, pois uma definição baseada apenas na comparação com a massa muscular de indivíduos jovens não era capaz de capturar o amplo e heterogêneo espectro da sarcopenia em idosos. Os estudos realizados não demonstraram associação entre massa muscular esquelética e incidência de desfechos desfavoráveis, como a incapacidade de locomoção (VAN KAN, 2009), além do fato de que as taxas de declínio da massa muscular podem diferir individualmente com o envelhecimento (CLARK; MANINI, 2008; VISSER et al., 2005). Desta forma, várias autoridades no assunto questionaram o fundamento da sarcopenia baseado apenas na avaliação quantitativa de massa muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; FIELDING et al., 2011; MUSCARITOLI et al., 2010).

Houve um interesse crescente sobre a avaliação da qualidade muscular (por exemplo, força e performance), pois esta associou-se fortemente com vários fatores, independentemente da massa muscular: infiltração de gordura e colágeno, estado inflamatório, alterações na junção neuromuscular, fluxo sanguíneo alterado para o músculo, déficit cognitivo e algumas comorbidades (incluindo modificações no estilo de vida e comportamento), alterações hormonais que ocorrem com o processo de envelhecimento e modificações na estrutura do sistema musculoesquelético (VAN KAN; HOULES; VELLAS, 2012).

Apesar de ainda não totalmente compreendida, a cascata do processo de incapacidade pode, em teoria, ser decifrado como uma perda inicial de massa muscular (sarcopenia), a qual leva à redução de força (dinapenia), levando ao quadro clínico de limitação funcional e,

finalmente, culminando com a incapacidade funcional e o risco aumentado para quedas e fraturas (FERRUCCI et al., 2004).

Em 2010, um grupo constituído por representantes de quatro sociedades com interesse no assunto (a Sociedade de Medicina Geriátrica Europeia, a Sociedade Europeia de Nutrição e Metabolismo Clínico, a Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria – seccional da Europa e a Associação Internacional de Nutrição e Envelhecimento) constituiu o Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em idosos (EWGSOP). O EWGSOP desenvolveu um guia prático com definição e critérios diagnósticos de sarcopenia em idosos (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Para o diagnóstico de sarcopenia, o EWGSOP recomenda que a presença de redução da massa e função muscular (força e performance) seja utilizada (**Tabela 2**). De acordo com essa proposição, para a avaliação da massa muscular, a massa muscular apendicular deve ser ajustada pela altura.

Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico de sarcopenia

Diagnóstico baseado na documentação do critério 1 mais o critério 2 ou 3

1. Redução da massa muscular
 2. Redução da força muscular
 3. Redução da performance física
-

Fonte: EWGSOP, Cruz-Jentoft et al. (2010).

O racional para o uso destes dois critérios é que a força muscular não depende exclusivamente da massa muscular, e a relação entre força e massa não é linear (JANSSEN et al., 2004; GOODPASTER et al., 2006).

Recentemente, foram propostas novas definições pelo Projeto de Sarcopenia do FNIH. O critério proposto pelo FNIH fez ajuste da massa muscular apendicular pelo IMC e se baseou no maior estudo epidemiológico, com análise de validação cruzada, realizado até o momento, para a classificação de sarcopenia (MCLEAN; KIEL, 2015).

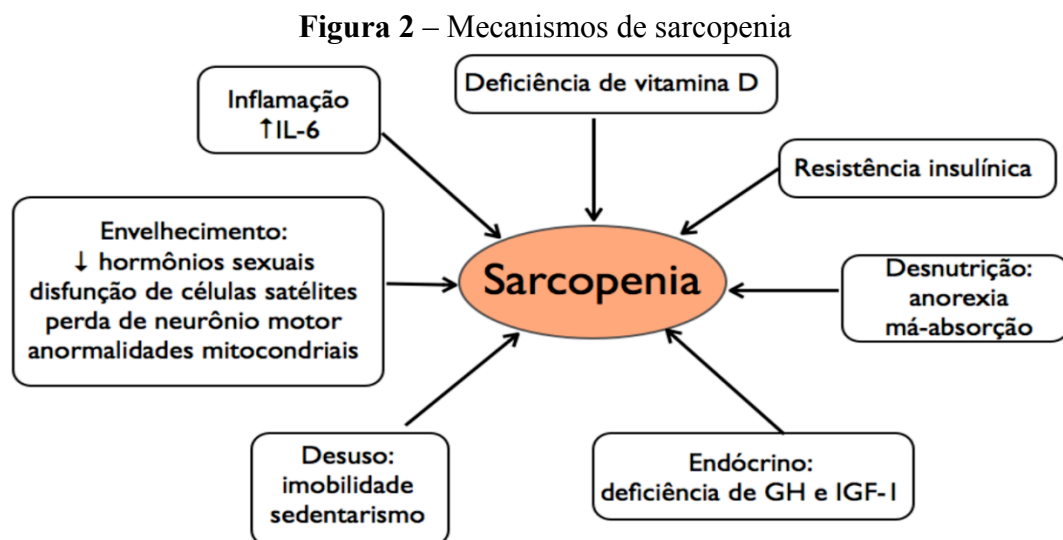
Os critérios do FNIH foram um passo importante no estudo da sarcopenia, uma vez que foram desenvolvidos para superar uma série de lacunas que existiam até o momento. No grupo europeu, a definição de baixa massa muscular baseou-se em características estatísticas da massa magra dos idosos no Novo México e, desta forma, não poderiam ser generalizadas para outras populações (BAUMGARTNER et al., 1998). Além disso, tais critérios não tiveram relação com desfechos importantes, como força muscular e função. A definição do FNIH baseia-se em um estudo epidemiológico que compilou dados coletados de múltiplas

coortes de populações idosas, incluindo estudos observacionais e randomizados, com medidas longitudinais de massa e função muscular. No total, havia dados disponíveis de mais de 26.000 homens e mulheres, com mais de 65 anos. Todos os racionais, métodos e recomendações são detalhados em uma série de 5 manuscritos (STUDENSKI et al., 2014; ALLEY et al., 2014; CAWTHON et al., 2014; MCLEAN et al., 2014; DAM et al., 2014).

É crescente o interesse pelo estudo em sarcopenia, sendo notório o aumento exponencial de publicações sobre o tema no século XXI. A partir de outubro de 2016, a sarcopenia passou a ser classificada no código internacional de doenças (CID-10), sob o código de M62.84 (CAO; MORLEY, 2016).

2.2.1 Mecanismos de sarcopenia

A sarcopenia, que ocorre com o avançar da idade, pode ser considerada como uma manifestação pronunciada do envelhecimento fisiológico. Desta forma, a sarcopenia torna-se um campo de pesquisa com propósitos gerontológicos, havendo necessidade de uma preocupação por parte dos órgãos de saúde pública em adotar medidas que diagnostiquem a sarcopenia e melhorem a funcionalidade dos idosos. Entretanto, os profissionais de saúde geralmente se deparam com idosos não saudáveis, que se apresentam com uma ou mais doenças crônicas. A perda de massa muscular em idosos geralmente é o efeito do próprio processo “fisiológico” de envelhecimento associado, muitas vezes, à ocorrência de doenças, como mostra a **Figura 2** (CEDERHOLM et al., 2011).



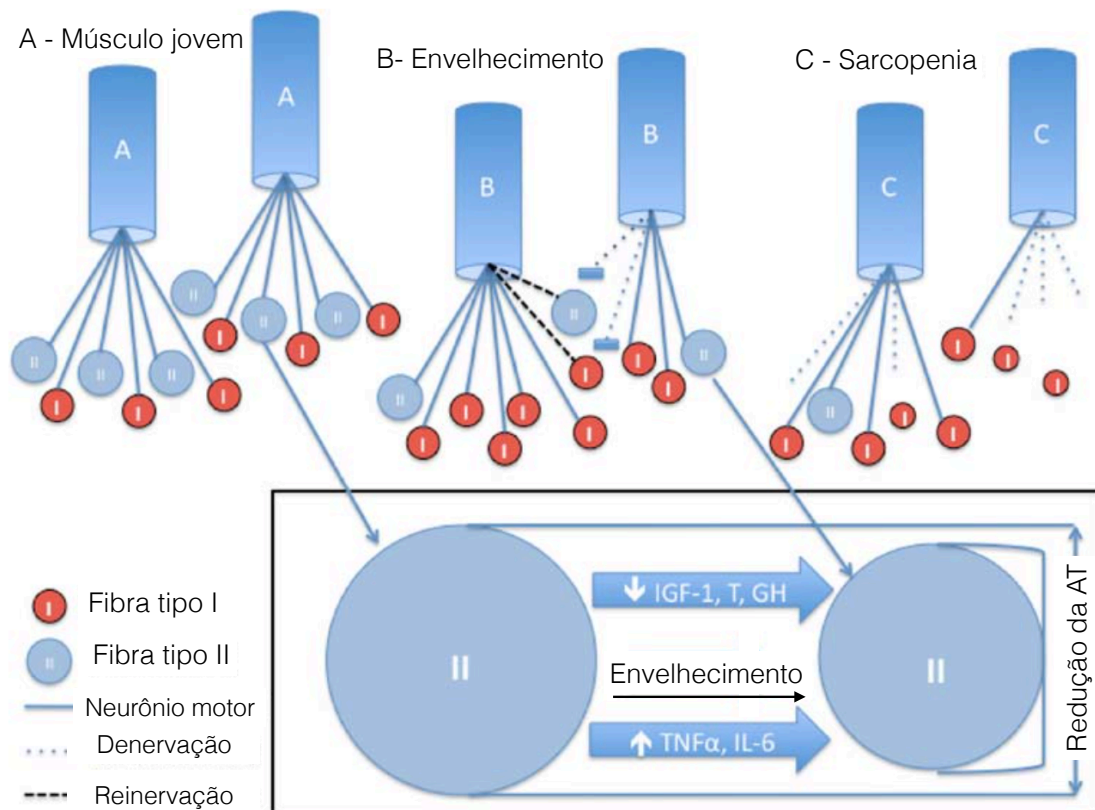
IL: interleucina; GH: hormônio de crescimento; IGF: fator de crescimento derivado da insulina.
Fonte: Adaptado de Cederholm et al. (2011).

A causa da sarcopenia é multifatorial, normalmente associada a fatores ambientais, doenças crônicas, ativação de mediadores inflamatórios, anormalidades mitocondriais, perda de junções neuromusculares, redução do número de células satélites – que são células precursoras da musculatura esquelética e que, frente a um estresse, são ativadas e são capazes de promover reparo e regeneração muscular –, assim como alterações hormonais (WALSTON, 2012).

A sarcopenia é causada por atrofia e perda de fibras musculares esqueléticas, predominantemente fibras do tipo II, as denominadas fibras de contração rápida (WALRAND et al., 2011). Elas contêm a miosina tipo IIx, que são relativamente pobres em mitocôndrias, e a fonte primária de geração de ATP ocorre através da glicólise do glicogênio, gerando uma quantidade considerável de energia em um curto intervalo de tempo. As fibras de contração lenta, ou do tipo I, também são acometidas pela sarcopenia, mas em uma intensidade menor que as fibras do tipo II (LANG et al., 2010).

Os músculos são inervados por neurônios motores e a combinação de um único neurônio motor e as fibras musculares inervadas por seus ramos recebe a denominação de unidade motora. O processo de envelhecimento promove denervação de fibras musculares, promovendo um recrutamento dessas fibras para as unidades motoras ainda preservadas, assumindo suas características de contração. Na sarcopenia, ocorre uma conversão das fibras do tipo II em tipo I, uma vez que as fibras tipo II são recrutadas pelas fibras de unidades motoras lentas. A perda de unidades motoras de contração rápida, assim como a perda concomitante de fibras do tipo II acarreta perda de força muscular necessária para realizar atividades como levantar-se de uma cadeira, subir escadas ou restabelecer a postura após um episódio de desequilíbrio (LANG et al., 2010) (**Figura 3**).

Figura 3 – Efeito do envelhecimento sobre a unidade motora e fibras musculares jovens, envelhecidas e sarcopênicas



IGF: fator de crescimento derivado da insulina; T: testosterona; GH: hormônio de crescimento, TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; AT: área transversa.

Fonte: Adaptado de Lang et al. (2010).

O equilíbrio entre o agente pró-sináptico agrina e o agente anti-sináptico neurotripsina mantém a junção neuromuscular funcionalmente e estruturalmente intacta. A clivagem excessiva do neurônio motor derivado da agrina pela neurotripsina resulta no fragmento C-terminal da agrina (CAF), gerando um dano estrutural à junção neuromuscular, sendo talvez um dos mecanismos que contribuem para a ocorrência de sarcopenia. Drey e colaboradores sugeriram que as concentrações séricas do CAF poderiam ser utilizadas como marcadores potenciais da perda de massa magra apendicular em idosos (DREY et al., 2013).

O tamanho da fibra muscular, sua função e composição são intimamente regulados pelo *turnover* proteico muscular. A perda proteica muscular associada à idade resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas, ocorrendo uma redução da síntese proteica com o envelhecimento. Como consequência, ocorrem perda proteica e prejuízo do acúmulo proteico na fibra muscular. Outros fatores que também estão envolvidos na perda muscular relacionada à idade são desequilíbrios na produção de hormônios anabólicos (insulina, hormônio de crescimento, hormônios sexuais), na produção de citocinas, na

modificação da resposta a eventos inflamatórios, no estado nutricional inadequado e sedentarismo (WALRAND et al., 2011).

2.2.2 Categorias e estágios da sarcopenia

A sarcopenia é considerada primária (ou associada à idade) quando nenhuma outra causa é evidente além do próprio envelhecimento, e secundária quando uma ou mais causas, além da idade, estão presentes (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Categorias da sarcopenia baseadas no fator causal

1. Sarcopenia primária	
Relacionada à idade	Nenhuma outra causa evidente, além do envelhecimento.
2. Sarcopenia secundária	
Relacionada à atividade	Possível resultado de confinamento ao leito, sedentarismo e condições associadas à redução da gravidade.
Relacionada à doenças	Falência orgânica (coração, pulmão, fígado, rim, cérebro), doenças inflamatórias, endócrinas ou malignas.
Relacionada à nutrição	Dieta inadequada em calorias e/ou proteínas, como má absorção, desordens gastrointestinais ou uso de medicamentos que causam anorexia.

Fonte: Cruz-Jentoft et al. (2010).

O EWGSOP propôs o estadiamento da sarcopenia em pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave com o objetivo de facilitar a abordagem clínica, o tratamento e as pesquisas desta condição (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Estadiamento da sarcopenia de acordo com o EWGSOP

Estadio	Massa muscular	Força muscular	Performance
Pré-sarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	↓
Sarcopenia grave	↓	↓	↓

Fonte: Cruz-Jentoft et al. (2010).

2.2.3 Diagnóstico da sarcopenia

2.2.3.1 Avaliação da massa muscular

Várias técnicas podem ser utilizadas para avaliação da massa muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). O custo, a disponibilidade e a facilidade no manuseio definem quando uma determinada técnica melhor se aplica na prática clínica ou será mais útil para pesquisas (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Medidas de massa, força e performance muscular em pesquisa e prática clínica

Variável	Pesquisa	Prática clínica
Massa muscular	Tomografia computadorizada (TC); Ressonância magnética (RM); Absorciometria com emissão de energia dupla (DXA); Análise da bioimpedância (BIA); Potássio corporal total ou parcial por parte de tecido mole livre de gordura;	BIA DXA Antropometria
Força muscular	Preensão palmar (<i>handgrip</i>) Extensão/flexão de joelho Fluxo de pico expiratório	Preensão palmar (<i>handgrip</i>)
Performance muscular	Bateria curta de performance física (SPPB) Velocidade de marcha usual Teste <i>time get-up-and-go</i> Teste de subir escadas	SPPB Velocidade de marcha usual Teste <i>time get-up-and-go</i>

Fonte: Cruz-Jentoft et al. (2010).

2.2.3.1.1 Técnicas de aquisição de imagem corporal

A TC e a RNM são consideradas técnicas de imagem muito precisas, que permitem separar gordura de outros tecidos moles do corpo, o que os torna métodos padrão ouro para estimar a massa muscular em pesquisa científica. O alto custo, o acesso limitado aos equipamentos em alguns centros e a preocupação com relação à radiação limitam o uso da aquisição de imagens de corpo inteiro por estes métodos na prática clínica (CHIEN; HUANG; WU, 2008).

A DXA é uma alternativa atraente tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica, sendo capaz de diferenciar gordura, tecido ósseo e massa muscular esquelética. O exame de DXA de corpo inteiro expõe o paciente à radiação mínima, entretanto, o equipamento não é

portátil, o que pode limitar seu uso em estudos epidemiológicos de larga escala (CHIEN; HUANG; WU, 2008).

A análise da bioimpedância (BIA) estima o volume de massa corporal magra e gorda. É um teste de baixo custo, de fácil utilização, prontamente reprodutível e pode ser utilizado em pacientes ambulatoriais ou acamados. Os resultados da BIA, quando usados em condições adequadas, parecem ter boa correlação com a RM (JANSSEN et al., 2000). A BIA pode ser considerada como uma alternativa portátil à DXA. Entretanto, apresenta como limitações o fato de não avaliar a qualidade muscular e depender do estado de hidratação do indivíduo, o que configura uma importante limitação para pacientes com DRC.

A TC periférica quantitativa utiliza aparelho portátil de TC que avalia a área transversa e a densidade óssea, a musculatura e o tecido adiposo das extremidades (CESARI et al., 2006). Além de expor o indivíduo a baixas doses de radiação, é um exame que avalia determinados segmentos musculares, os quais não podem ser extrapolados para outros sítios.

A US em modo B é um método alternativo portátil, de baixo custo e de fácil acesso para avaliação individual das dimensões musculares (REEVES; MAGANARIS; NARICI, 2004). Tem sido amplamente empregado com acurácia para a avaliação da massa muscular *in vivo*. Um aparelho portátil de US pesa aproximadamente 10kg, tornando-o de fácil transporte, permitindo que o clínico possa utilizá-lo à beira do leito, como um complemento à consulta médica convencional. O tempo gasto para avaliação da massa muscular pela US é de cerca de 3 minutos, sendo que a RNM gasta em torno de 15 minutos para a mesma finalidade. Sanada e colaboradores (2006) validaram uma equação preditora da massa muscular regional e total avaliada por US em adultos japoneses, baseada na avaliação de nove sítios anatômicos, representativos das superfícies corporais anterior e posterior. Desta forma, as variáveis preditoras foram determinadas pela espessura muscular, em centímetros, dividida pela altura, em metros.

2.2.3.1.2 Outras técnicas de avaliação de massa muscular

A excreção urinária de creatinina é um indicador específico da massa muscular corporal total porque a creatina, precursora da creatinina, tem origem quase que exclusivamente na musculatura esquelética. Entretanto, a excreção de creatinina varia ao longo do dia, o que pode afetar o cálculo. Esta técnica requer que seja feita uma dieta livre de carne nos dias que precedem o exame além da coleta de urina de 24 horas (PROCTOR et al., 1999).

Como o conteúdo muscular esquelético contém mais de 50% do potássio corporal total, este é considerado um método clássico para estimar a massa muscular esquelética, mas não é utilizado de rotina. Mais recentemente, a avaliação do potássio corporal parcial do braço foi proposta como uma alternativa mais simples, segura e de baixo custo. Os autores introduziram uma metodologia inovadora que avalia o potássio (K) regional na musculatura esquelética, através de um sistema que mede a radiação gama que emana do K^{40} , localizado no membro superior, proporcionando assim uma indicação independente e direta do potássio corporal parcial (WIELOPOLSKI et al., 2006).

Cálculos baseados na circunferência do ponto médio do membro superior e pregas cutâneas são utilizados ambulatorialmente para estimar a massa muscular. A medida da circunferência da panturrilha também pode ser utilizada para avaliar a massa muscular, e um estudo mostrou que, quando essa medida foi menor que 31cm, houve associação com incapacidade física (ROLLAND et al., 2003). Entretanto, algumas alterações relacionadas ao envelhecimento, como depósitos de gordura e perda da elasticidade cutânea, contribuem para a ocorrência de erros para estimativas em idosos. Desta forma, as medidas antropométricas não são recomendadas de rotina para o diagnóstico de sarcopenia.

A **Tabela 6** sumariza as vantagens e desvantagens dos principais métodos utilizados para a avaliação da massa muscular.

Tabela 6 – Métodos para avaliação da massa muscular, vantagens e limitações

Método	Vantagens	Limitações
RM	Alta resolução Corte transversal de massa gorda e magra Qualidade do músculo	Alto custo Demora na análise Espaço adequado Tecnicamente difícil
TC	Corte transversal de massa gorda e magra Qualidade do músculo	Exposição a radiação Demora na análise Espaço adequado Tecnicamente difícil Software específico
Excreção de creatinina	Diretamente relacionada a massa muscular corporal total	Demorado e complicado Restrições na dieta Resultado não imediato Variação excreção de creatinina
DXA	Baixo custo Fácil disponibilidade Sensível e boa acurácia Avalia massa magra, gorda, tecido ósseo parcial ou total Baixas doses de radiação Tecnicamente fácil	Não avalia qualidade muscular Espaço adequado Diferenciação limitada entre massa magra livre de água e tecido ósseo

Continua...

Continuação...

Método	Vantagens	Limitações
BIA	Baixo custo Manutenção mínima Portátil Resultado imediato Tecnicamente fácil	Resultado baseado na resistência corporal Não avalia qualidade muscular Depende do estado de hidratação Baixa acurácia Baixa reprodutibilidade
Antropometria	Baixo custo Fácil acesso	Acurácia muito limitada Não avalia qualidade muscular Depende do estado nutricional e comorbidades
TC periférica quantitativa	Corte transversal de massa gorda e magra Qualidade do músculo Portátil Tecnicamente fácil	Analisa áreas corporais que não podem ser aplicadas a outros sítios Acurácia limitada Depende de parâmetros ósseos Baixa dose de radiação
US	Baixo custo Avaliação de músculos específicos Válido e confiável	Pessoal treinado Dificuldades para avaliar qualidade muscular Não avalia massa muscular total

RM: ressonância magnética, TC: tomografia computadorizada, DXA: absorciometria com emissão de energia dupla, BIA: bioimpedância, US: ultrassonografia. Fonte: Adaptado de Pahor, Manimi e Cesari (2009).

2.2.3.2 Avaliação da força muscular

Existem poucos testes validados para a avaliação da força muscular. Apesar do fato de a avaliação em membros inferiores ser mais relevante do que a de membros superiores para marcha e função física, o *handgrip* tem sido amplamente utilizado e correlaciona-se bem com os principais desfechos. Vale ressaltar que alguns fatores não relacionados ao músculo, como motivação ou cognição, podem dificultar a avaliação correta da força muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

2.2.3.2.1 Força de preensão palmar (HANDGRIP)

A força de preensão palmar isométrica apresenta forte correlação com a força de extremidades inferiores, extensão dos joelhos e área transversa da musculatura da panturrilha. A redução da força de preensão palmar é um marcador clínico de pobre mobilidade e um melhor preditor de desfechos clínicos do que a massa muscular (LAURENTANI et al., 2003).

Na prática, existe uma relação linear entre a força do *handgrip* e a incidência de incapacidade para o desempenho das atividades da vida diária (AL SNIH et al., 2004).

2.2.3.2.2 Extensão/Flexão do joelho

Entende-se por força a magnitude da produção de energia pelo sistema locomotor, enquanto a potência refere-se à taxa de trabalho produzido (trabalho realizado por unidade de tempo). Em idosos saudáveis, a potência é perdida mais rapidamente do que a força. Ambos são importantes, mas a potência é uma melhor preditora de algumas atividades funcionais (FOLDVARI et al., 2000; BEAN et al., 2002; SUZUKI; BEAN; FIELDING, 2001). A capacidade do músculo de produzir força pode ser avaliada de várias maneiras. A potência muscular na extensão da perna pode ser avaliada com um equipamento comercialmente disponível (BASSEY; SHORT, 1990). A força pode ser avaliada de maneira isométrica ou isocinética, sendo que esta última reflete melhor a função muscular nas atividades de vida diária. A força isométrica de contrações voluntárias máximas pode ser avaliada com um equipamento simples, fabricado sob medida. Geralmente, é avaliada através da extensão de joelhos, com o indivíduo sentado em uma cadeira ajustável, com a coxa apoiada e o joelho flexionado a 90° (EDWARDS et al., 1977). Dinamômetros modernos, comercialmente disponíveis, permitem a medida de força isométrica e isocinética (FEIRING; ELLENBECKER; DERSCHEID, 1990; HARTMANN et al., 2009). Estas medidas também são factíveis em idosos frágeis (BROWN et al., 2000; CALLAHAN et al., 2007). Estas técnicas são adequadas para pesquisa, mas seu uso na prática clínica diária é limitado, pois requer treinamento e equipamentos especiais.

2.2.3.2.3 Pico de fluxo expiratório (PFE)

Em pessoas sem distúrbios pulmonares, o PFE é determinado pela força da musculatura respiratória. É um método de baixo custo, simples e amplamente acessível e que tem bom valor prognóstico (CHEN; KUO, 1989; KIM; DAVENPORT; SAPIENZA, 2009). Entretanto, os estudos que utilizaram o PFE na avaliação de sarcopenia são limitados e o método ainda não pode ser indicado como medida isolada de força muscular.

2.2.3.3 Avaliação da performance física

2.2.3.3.1 Bateria curta de performance física (SPPB)

Este método avalia o equilíbrio, a marcha, a força e a resistência aferindo a capacidade de um indivíduo ficar de pé com os pés juntos, em posição de flexão ou semi-flexão, o tempo gasto para caminhar cerca de 3 metros, o tempo para levantar-se de uma cadeira e retornar para a posição assentada cinco vezes (GURALNIK et al., 1994). Reúne vários testes que podem também ser utilizados separadamente em pesquisas sobre sarcopenia, e foi recomendado por um comitê internacional como medida de função em pesquisas clínicas em idosos frágeis (EVANS et al., 2009). O SPPB pode ser utilizado como medida padrão de performance física tanto em pesquisas quanto na prática clínica.

2.2.3.3.2 Velocidade de marcha

Cesari e colaboradores confirmaram a importância da velocidade de marcha (em um percurso de 6 metros) como preditor de eventos adversos à saúde (limitação grave de mobilidade e mortalidade) (CESARI et al., 2009). Pode ser usado em pesquisas e na prática clínica (STUDENSKY et al., 2011).

2.2.3.3.3 Teste TIMED GET-UP-AND-GO (TGUG)

Neste teste, o indivíduo deve levantar-se de uma cadeira, caminhar uma distância de 3 metros, virar-se, retornar e assentar-se novamente. Este teste serve para a avaliação de agilidade medida pelo tempo e do equilíbrio dinâmico, o qual é observado e pontuado em uma escala de cinco pontos (MATHIAS; NAYAK; ISAACS, 1986; CABRAL et al., 2017).

2.2.3.3.4 Teste de potência para subir escadas (SCPT)

Este teste foi proposto como uma medida clinicamente relevante de incapacidade de potência de membros inferiores (BEAN et al., 2007). Os resultados são consistentes com técnicas mais complexas de medida de potência de membros inferiores (*leg press* duplo a 40 e 70% do máximo de uma repetição) e performance (SPPB com os componentes de velocidade

de marcha, tempo para levantar de uma cadeira e equilíbrio ortostático). Pode ser útil em pesquisas e na prática clínica.

2.2.3.4 Definições de sarcopenia baseadas na massa muscular

Originalmente, a definição de sarcopenia foi baseada apenas na avaliação da massa muscular esquelética e diferentes definições operacionais foram propostas:

2.2.3.4.1 Definição por Baumgartner e colaboradores (1998)

Avaliação através da massa muscular apendicular (MMA) em quilogramas dividida pela altura (A) ao quadrado em metros (MMA/A^2). Comparando-se os valores com os limiares obtidos em uma população jovem de referência, a sarcopenia foi definida como MMA/A^2 menor ou igual a $5,45 \text{ kg/m}^2$ em mulheres e $7,26 \text{ kg/m}^2$ em homens.

2.2.3.4.2 Definição por Delmonico e colaboradores (2007)

Os pontos de corte críticos para MMA/A^2 ($\leq 5,67 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e $\leq 7,25 \text{ kg/m}^2$ para homens) foram obtidos a partir da base de dados do estudo *Health Aging and Body Composition* utilizando o percentil 20 inferior específico para sexo.

2.2.3.4.3 Definição por Newman e colaboradores (2003)

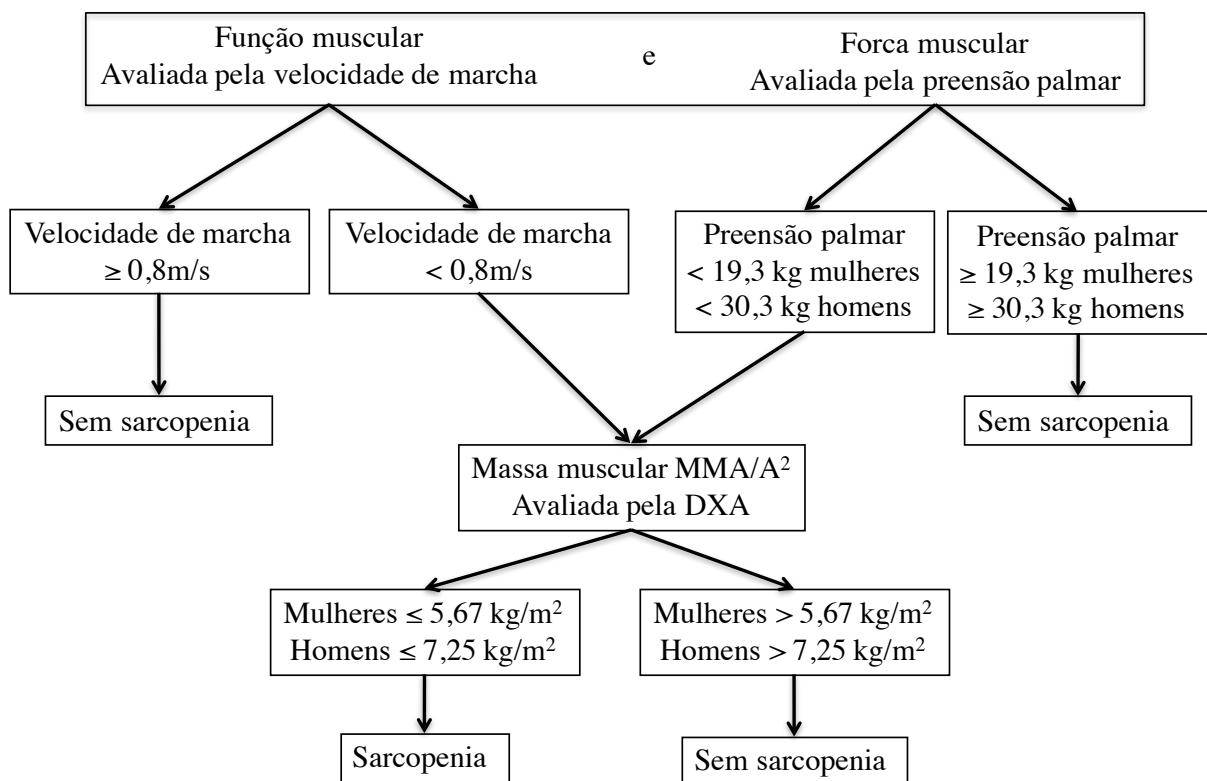
Este critério também obedece a avaliação da MMA ajustada para a altura, semelhante ao proposto por Baumgartner, mas também considera a massa gorda corporal total. Os autores utilizaram um modelo de regressão linear para avaliar a associação entre a MMA e altura (em metros) e massa gorda (em quilogramas). Os resíduos do modelo de regressão linear foram utilizados para identificar os indivíduos cuja quantidade de MMA (avaliada pela DXA) estava abaixo do previsto (obtido através de uma equação resultante do modelo) para uma determinada quantidade de massa gorda. O percentil 20 inferior foi adotado como ponto de corte para sarcopenia, sendo que um resíduo positivo indicaria um indivíduo com massa muscular regular, enquanto que valores negativos indicariam sarcopenia relativa.

2.2.3.5 Definições de sarcopenia baseadas na massa, força e função muscular

Atualmente, a definição de sarcopenia engloba simultaneamente uma avaliação quantitativa (massa muscular) e qualitativa (força e função muscular). De acordo com o EWGSOP, a definição baseia-se em um algoritmo fundamentado em um *screening* preliminar que revela baixa velocidade de marcha e força de preensão palmar reduzida. A presença de um destes dois critérios requer a avaliação da massa muscular, obedecendo à definição de sarcopenia pelos critérios de Baumgartner e colaboradores (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

A **Figura 4** ilustra um algoritmo para definição de sarcopenia proposto por Van Kan e colaboradores (2012), considerando o que foi preconizado pelo EWGSOP.

Figura 4 – Algoritmo do EWGSOP para definição de sarcopenia



Onde: m/s: metros/segundo; MMA: massa magra apendicular; A²: altura²; DXA: absorciometria com emissão de energia dupla. Fonte: Adaptado de Van Kan, Houles e Vellas (2012).

2.3 SARCOPENIA: PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS

De acordo com o EWGSOP, a prevalência de sarcopenia em idosos é de cerca de 0,9% (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Entretanto, os estudos disponíveis na literatura mostram uma prevalência aproximada de cerca de 30%. Alguns fatores contribuem para a ocorrência destas diferenças, como a falta de critérios diagnósticos precisos, assim como dados de referência padronizados para os componentes do algoritmo do EWGSOP. Em média, estima-se que 5-13% dos idosos de 60-70 anos sejam afetados por sarcopenia, e esta porcentagem aumenta para 11-50% acima dos 80 anos (MORLEY et al., 2005).

No Brasil, a prevalência de sarcopenia foi de 3,7% empregando-se o critério de Baumgartner e de 19,9% de acordo com o critério de Newman em mulheres idosas da comunidade que participaram do Estudo de Saúde e Envelhecimento de São Paulo (DOMICIANO et al., 2013). Figueiredo e colaboradores (2014), utilizando esta mesma base de dados, avaliaram a prevalência de sarcopenia em homens idosos e observaram que a mesma foi de 13,5% com o critério de Baumgartner e 19% com o de Newman.

Apesar de ser um processo relacionado ao envelhecimento, a sarcopenia pode estar associada a doenças crônicas, contribuindo para a ocorrência de desfechos desfavoráveis.

Dogan e colaboradores (2012) observaram que a sarcopenia associou-se com elevado índice de lesão em órgãos alvo na HAS, manifestada por retinopatia e nefropatia hipertensivas.

Abe e colaboradores (2012), em estudo que avaliou a influência da sarcopenia sobre fatores de risco cardiovasculares em homens japoneses não-obesos, concluíram que, após ajuste para fatores confundidores como idade, IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal, os níveis de HDL foram inferiores nos grupos de indivíduos que apresentaram sarcopenia moderada e grave, comparados ao grupo de não-sarcopênicos.

Estudo americano que avaliou dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) observou que a sarcopenia associou-se à resistência insulínica em não-obesos (razão HOMA-IR 1,39; IC 95% 1,26-1,52) assim como em obesos (razão HOMA-IR 1,16; IC 95% 1,12-1,18), além de associação com alteração no metabolismo da glicose em obesos (razão da HbA1C 1,021; IC 95% 1,011-1,043). Os autores sugerem que a redução da massa muscular pode ser fator preditor precoce de DM, ressaltando a importância da necessidade do diagnóstico e da intervenção precoces na sarcopenia (SRIKANTHAN; HEVENER; KARLAMANGLA, 2010).

Kim e colaboradores (2010) observaram que a prevalência de sarcopenia em pacientes coreanos com DM2 foi de 15,7%, comparada a 6,9% nos não diabéticos. O índice de massa muscular avaliada pela DXA foi significativamente menor nos pacientes diabéticos que nos não diabéticos, sugerindo que a sarcopenia pode contribuir para a ocorrência de incapacidade física e distúrbio metabólico neste grupo de doentes.

Frisoli e colaboradores (2011) observaram associação entre sarcopenia e fragilidade, uma outra síndrome que pode impactar desfavoravelmente sobre os idosos. A sarcopenia foi mais prevalente em participantes pré-frágeis e frágeis, comparados aos robustos.

2.4 SARCOPENIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

A perda de massa muscular na DRC é considerada um importante complicador, contribuindo para um estilo de vida sedentário e comprometendo a saúde cardiovascular, através do aumento da morbimortalidade (STEVINKEL et al., 1999). Tal fato é de grande relevância, pois a DRC é um grave problema de saúde pública. No Brasil, estima-se que a prevalência e incidência estimadas de DRC estágio 5 dialítico (5D), seja de 552 e 180 pacientes por 1.000.000 de habitantes, respectivamente (SESSO et al., 2016).

A sarcopenia ocorre em todos os estágios da DRC e, quanto mais grave a perda de função renal, maior o risco de sarcopenia. Foley e colaboradores (2007), ao avaliarem os pacientes do NHANES III, verificaram associação entre sarcopenia e estágios da DRC, e esta associação foi influenciada pela idade avançada, baixo nível socioeconômico, inatividade física, baixa ingestão de carboidrato, gordura e proteína, pela hipocalcemia, hipovitaminose D, hipertensão arterial e presença de resistência à insulina. Entretanto, este estudo definiu sarcopenia apenas como redução da massa muscular.

A sarcopenia pode acarretar maior prejuízo funcional para os pacientes nos estágios mais avançados da DRC, conforme comprovou McIntery e colaboradores (2006), comparando pacientes em estágios 4 e 5 de DRC, tanto em Hemodiálise (HD) quanto em Diálise Peritoneal (DP). Os dados demonstram que houve diferença significativa na área de seção transversa da musculatura avaliada e na capacidade funcional entre os pacientes dos estágios 4 e 5. Entretanto, não houve diferença entre os pacientes em HD e DP, o que conota que as modalidades dialíticas podem não interferir diferentemente na sarcopenia dos pacientes. Um fato importante a ser considerado é que o ganho de peso observado em pacientes em DP pode interferir nessa análise.

Na DRC, alguns termos que são utilizados como referências às alterações de atrofia muscular e performance reduzida, como dinapenia, desnutrição energético-proteica (DEP), fragilidade e caquexia, podem dificultar a definição de sarcopenia nesta população (MOORTHI; AVIN, 2017). A **Tabela 7** mostra as diferenças entre estes termos, que podem ser fatores confundidores.

Tabela 7 – Sarcopenia, caquexia, desnutrição energético-proteica e fragilidade

	Dinapenia	Sarcopenia	Desnutrição energético-proteica	Fragilidade	Caquexia
Redução massa livre de gordura					x
Fadiga/exaustão				x	x
Redução de força muscular	x	x		x	x
Desnutrição			x		x
Anormalidade bioquímica			x		x
Baixo IMC/perda de peso			x	x	x
Redução de velocidade de caminhada	x	x		x	
Redução de massa muscular		x	x		
Redução de atividade física				x	

Fonte: Moorthy e Alvim (2017).

A fraqueza muscular e a fadiga são frequentemente relatadas pelos pacientes com DRC e vários são os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento desses sintomas, como desequilíbrio hormonal, má-nutrição, depleção de ATP e glicogênio, transporte inadequado de oxigênio como consequência da anemia, acidose metabólica e distúrbio eletrolítico, alteração no estilo de vida, perda de massa muscular e fraqueza devido à atrofia de fibras musculares (SESSO et al., 2016).

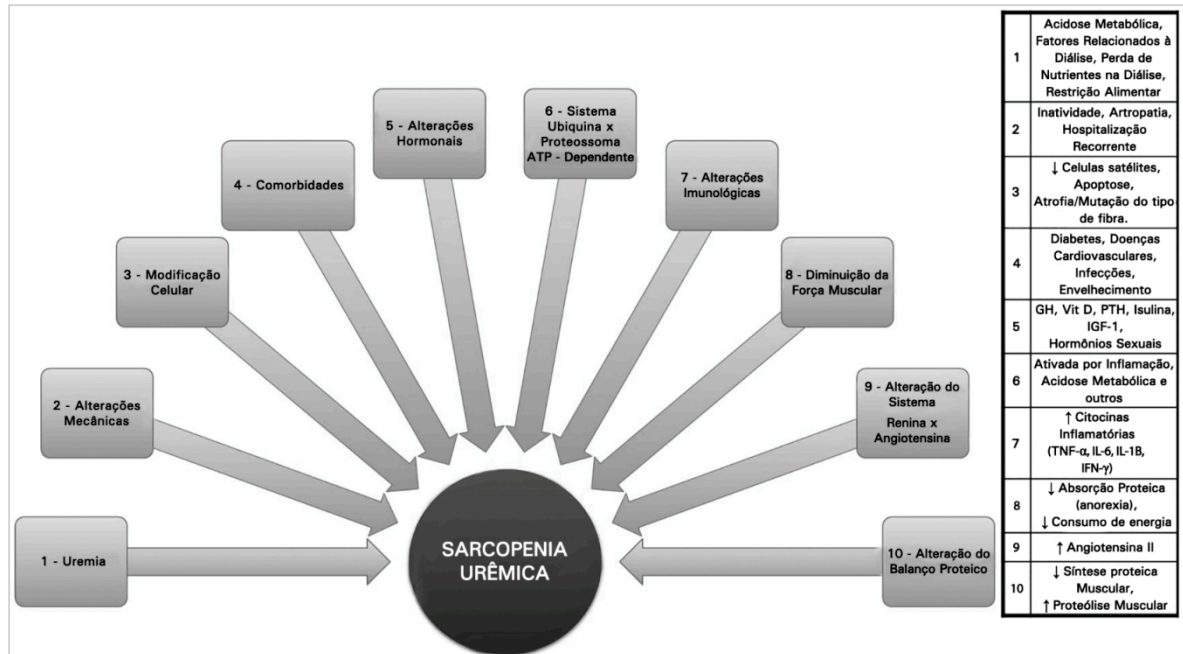
Em pacientes urêmicos, a anormalidade mais comum na biópsia muscular é a atrofia das fibras musculares do tipo II, as quais apresentam menor área transversa e grupamento de fibras musculares (DIESEL et al., 1993).

2.4.1 Etiologia da sarcopenia na DRC

A etiologia da perda de massa muscular nos pacientes renais é multifatorial e semelhante à da sarcopenia em geral, estando envolvidas causas hormonais, alterações imunológicas e miocelulares, inflamação, acidose metabólica, redução na ingesta proteica, inatividade física, excesso de angiotensina II, anormalidades na sinalização da insulina/fator de crescimento derivado da insulina (IGF)-1, expressão da miostatina e redução na função de células satélites (**Figura 5**). A maioria desses mecanismos estimula a via do Sistema

Ubiquitina-Proteossoma (SUP) dependente de ATP, que é reconhecida como uma das mais importantes vias de degradação muscular (WORKENEH; MITCH, 2010).

Figura 5 – Etiologia da sarcopenia urêmica



Onde: GH: hormônio de crescimento; vit D: vitamina D; PTH: paratormônio, IGF: fator de crescimento derivado da insulina; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; IFN: interferon.
Fonte: Souza et al. (2015).

2.4.1.1 Células progenitoras e células satélites

Após um dano muscular, as células satélites são ativadas e expressam, em sua superfície, proteínas regulatórias, como a MyoD e fatores de transcrição da miogenina, levando a uma proliferação e formação de mioblastos, os quais se diferenciam, formando novas fibras musculares para reparar o dano muscular. Na DRC, a função das células satélites está prejudicada, ocorrendo níveis reduzidos da proteína MyoD e miogenina, o que leva a um prejuízo da regeneração muscular (WANG et al., 2009).

2.4.1.2 Inflamação

A inflamação é uma resposta adaptativa do sistema imunológico desencadeada por desequilíbrio homeostático, com o objetivo de restaurar a funcionalidade. Diante de um processo agudo, induzido, por exemplo, por uma infecção, o processo inflamatório é claro, mas pouco se conhece a respeito do efeito deletério da inflamação que ocorre em condições

crônicas (BANO et al., 2017). O estresse oxidativo e o aumento de mediadores pró-inflamatórios são dois possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatogenia destas condições, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e também a sarcopenia (CHUNG et al., 2009).

Em se tratando de sarcopenia, as citocinas inflamatórias são capazes de ativar vias moleculares envolvidas na perda da musculatura esquelética, através de um desequilíbrio entre síntese e catabolismo de proteínas (JO et al., 2012; BUDUI; ROSSI, 2015). Além disso, o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias apresenta um impacto negativo sobre a massa e força musculares (VISSER et al., 2002a; SCHAAP et al., 2006). Em recente metanálise, Bano e colaboradores (2017) concluíram que a sarcopenia associou-se com níveis de PCR, o que não ocorreu com IL6 e TNF α , semelhante aos achados de Batsis e colaboradores (2016), que observaram associação entre a massa magra apendicular ajustada pelo IMC e níveis de PCR. Por outro lado, outros estudos não mostraram associação entre sarcopenia e marcadores inflamatórios, sugerindo que, neste caso, outros mecanismos, como declínio hormonal relacionado à idade, processos neurodegenerativos e incapacidades poderiam estar envolvidos (THOMAS, 2007).

Além das citocinas inflamatórias classicamente estudadas, há relatos de associação entre IL15 e sarcopenia. A IL15 é uma citocina derivada da musculatura esquelética, com efeitos favoráveis sobre a massa muscular e composição corporal, pois inibe a deposição de gordura e a resistência insulínica, sendo anabólica para a musculatura esquelética e necessária para o desenvolvimento e sobrevivência de células *natural killer* (LUTZ; QUINN, 2012). Já é bem descrita a redução dos níveis séricos e musculares de IL15 com o processo de envelhecimento e sua modulação tem sido sugerida como opção terapêutica na sarcopenia (QUINN et al., 2010).

Na DRC ocorrem altos níveis circulantes de marcadores inflamatórios como PCRus, IL6 e TNF α , e a inflamação é uma causa importante de perda de massa muscular nessa população (STENVINKEL; ALVESTRAND, 2002). Vários mecanismos podem explicar o papel da inflamação neste contexto, como a indução da via NF κ B, a inibição da síntese proteica induzida pela insulina e a alteração na sinalização da via da insulina/IGF-1. A inflamação também leva à perda muscular através da ativação do SUP (KAIZU et al., 2003).

2.4.1.3 Sistema ubiquitina proteossoma dependente de ATP

A proteólise via SUP dependente de ATP destaca-se como a principal causa de degradação de massa muscular na DRC. A inflamação e a acidose metabólica desempenham um papel fundamental na ativação do SUP (MITCH; GOLDBERG, 1996).

A inflamação ativa o SUP, o que leva à clivagem de um fragmento de actina de 14-kD, o qual é a marca registrada da proteólise muscular na DRC (DU et al., 2004). A densidade deste fragmento de actina pode servir como um marcador para detectar a perda muscular em estágios bem precoces (WORKENEH et al., 2006).

A acidose metabólica, que é comum em pacientes com DRC, também pode estimular o SUP, o que leva à oxidação de aminoácidos na musculatura esquelética (BAILEY et al., 2006).

2.4.1.4 Acidose metabólica

A acidose metabólica, além de estimular a via do SUP, acarreta perda de proteína muscular e DEP através da degradação de proteínas e da redução da síntese proteica (BAILEY; WANG; ENGLAND, 1996).

2.4.1.5 Alterações na vitamina D

O papel clássico da vitamina D compreende a manutenção da homeostase do cálcio-fósforo, mas há evidências cada vez maiores de sua influência sobre a saúde e a função muscular, sendo descrita a presença dos receptores de vitamina D (RVD) na musculatura esquelética. Níveis séricos adequados de vitamina D estão associados à proliferação e à diferenciação de várias células, incluindo a musculatura esquelética (MOLINA et al., 2017; HOLICK, 2007), e a hipovitaminose D afeta a função contrátil e o metabolismo do músculo interferindo na via de sensibilidade à insulina.

A ativação da vitamina D compreende duas etapas de hidroxilação, sendo que a primeira ocorre no fígado e a segunda e última, no rim, através da enzima 1 alfa-hidroxilase. A hidroxilação renal é regulada por diversos fatores, como os níveis séricos de cálcio, o fósforo, o PTH e o fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF 23), o qual é produzido pelos osteócitos e osteoblastos no osso. O FGF 23 exerce um *feedback* negativo sobre a vitamina D, inibindo sua produção através da inibição da atividade da 1 alfa-hidroxilase renal. Efeitos

indiretos do FGF 23 incluem o aumento da excreção renal de fósforo, afetando a quantidade de fosfato disponível para a mineralização óssea (JÜPPNER, 2011).

A vitamina D pode agir diretamente sobre o músculo através de efeitos genômicos e não genômicos. Os efeitos genômicos incluem a expressão gênica de proteínas contráteis e fatores de transcrição miogênica. Os efeitos não-genômicos envolvem a regulação dos canais de cálcio da membrana, interferindo na contração muscular e na função mitocondrial. Estes achados podem explicar a relação existente entre hipovitaminose D e fraqueza muscular, depósito intramuscular de gordura e resistência insulínica, os quais estão associados ao risco cardiovascular e perda de massa muscular. Além disso, o músculo pode funcionar como um depósito de vitamina D (GIRGIS et al., 2013; HAMILTON, 2010).

A deficiência de vitamina D é comum na DRC contribuindo para a perda muscular e consequente fraqueza associada. A redução da síntese dos metabólitos 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D] e da 25-hidroxitamina D [25(OH)D] é descrita desde os estágios iniciais da DRC (MORANNE et al., 2009). Vários fatores contribuem para esse fenômeno, incluindo a redução do tamanho do rim, as restrições alimentares e as deficiências nutricionais, a redução da exposição ao sol, o diabetes mellitus, a obesidade, o acúmulo de toxinas urêmicas, a síntese cutânea prejudicada de colecalciferol, a proteinúria e o aumento do FGF 23 (UREÑA-TORRES et al., 2011). A redução da atividade da 1 alfa-hidroxilase também contribui para a redução dos níveis da 1,25(OH)₂D, sendo que outros fatores podem contribuir para essa redução, como baixa disponibilidade da 25(OH)D, hiperfosfatemia, acidose metabólica e a própria uremia. O FGF 23 também promove o catabolismo da 1,25(OH)₂D resultando na produção do ácido calcitroico, que é metabolicamente inativo (CHRISTAKOS et al., 2010). A DRC também é considerada um estado de resistência aumentada à vitamina D, pois a expressão dos RVD nas células do tecido ósseo e paratireoides está reduzida (MOLINA et al., 2017).

Os pacientes com DRC apresentam as fases de relaxamento da contração muscular mais prolongada, independente dos níveis séricos de cálcio, fósforo e paratormônio (FAHAL et al., 1997). Essas observações sugerem um possível papel da vitamina D sobre a miopatia em pacientes com DRC.

2.4.1.6 Alterações na angiotensina II

O sistema renina-angiotensina é ativado em várias condições catabólicas, incluindo a DRC, o que leva à ativação da caspase-3 na musculatura esquelética, resultando em clivagem

da actina (SONG et al., 2005). A angiotensina II pode aumentar a proteólise muscular através da redução dos níveis circulantes de IGF-1 e ativar a via do TGF- β , que é um dos principais mecanismos de perda de massa muscular (COHN et al., 2007).

2.4.1.7 Alterações no apetite

A anorexia é uma alteração comum e complexa na DRC. As principais causas citadas na literatura são distúrbios de hormônios que atuam na regulação do apetite, como a leptina e a grelina, a redução na capacidade de distinguir os sabores, os sintomas gastrointestinais associados à uremia, a depressão, a instabilidade hemodinâmica resultante da exposição a medicamentos anti-hipertensivos ou hemodiálise, e a sensação de plenitude durante a diálise peritoneal (FAHAL, 2014). Carrero e colaboradores (2007) demonstraram associação entre a redução do apetite com inflamação e pior estado nutricional em pacientes em hemodiálise.

2.4.1.8 Alterações nos hormônios sexuais

Mais de 60% dos pacientes com DRC avançada têm baixos níveis séricos de testosterona, o que poderia contribuir para a perda de massa muscular (LEAVEY; WEITZEL, 2002). Os potenciais mecanismos pelos quais os baixos níveis de testosterona poderiam levar ao catabolismo muscular incluem sinalização alterada do IGF-1 e um aumento nos níveis de miostatina (SUN; CHEN; RABKIN, 2006).

As mulheres com DRC geralmente são oligomenorreicas e apresentam deficiência estrogênica em estágios precoces da doença, o que poderia acarretar redução da força muscular (PHILLIPS et al., 1993).

2.4.1.9 Alterações no hormônio de crescimento

A DRC está associada a uma resistência ao GH, sendo considerada uma potencial causa de catabolismo proteico aumentado e perda de massa muscular esquelética (MAHESH; KASKEL, 2008). Tal fato pode ser explicado por uma resistência do hormônio anabólico IGF-1 ao *turnover* proteico na musculatura esquelética e a redução da bioatividade do IGF na DRC 5D, o que levaria a uma diminuição da IGF-1 livre, proporcionalmente ao grau de falência renal (DING et al., 1996).

2.4.1.10 Alterações na insulina

A DRC está associada à resistência insulínica desde os estágios iniciais da doença, quando a filtração glomerular ainda é normal (FLISER et al., 1998). A deficiência de vitamina D e a anemia podem contribuir para a resistência insulínica aumentada nestes pacientes (KAUTZKY-WILLER et al., 1995). A resistência insulínica também está associada à perda proteica muscular, principalmente através da via do SUP (WANG et al., 2006).

2.4.1.11 Desnutrição energético-proteica

A etiologia da DEP na DRC é complexa, incluindo inflamação, doenças associadas com catabolismo aumentado que podem ocorrer em concomitância com a DRC, por perda de nutrientes através do dialisado, acidose metabólica, resistência à insulina, GH e IGF-1, hiperglucagonemia, hiperparatiroidismo e perda de sangue na máquina de hemodiálise, fezes ou coleta de sangue (GRODSTEIN; BLUMENKRANTZ; KOPPLE, 1980).

No consenso da *International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*, os autores ressaltam que a desnutrição que ocorre no paciente com DRC, pela falta de apetite e restrições alimentares, contribui para a etiologia da DEP, mas outros fatores altamente prevalentes são necessários para a síndrome completa se desenvolver. Estes incluem alterações induzidas pela uremia, como aumento do gasto energético, inatividade física e fragilidade (CARRERO et al., 2013).

Marcadores inflamatórios séricos, como a PCR e IL6 podem estar persistentemente elevados no processo de DEP, mas não foram incluídos como parte dos critérios diagnósticos dessa síndrome. Um estudo demonstrou associação entre PCRus, IL6 e TNF α em pacientes com DRC 5D, sendo que esta associação foi mais proeminente em pacientes com IMC maior que 25, o que poderia contribuir para a ocorrência da síndrome de DEP nesta população (HONDA, 2007). Outros fatores, além da inflamação, parecem ser determinantes na etiologia da DEP. A perda de massa muscular se constitui no principal critério para a presença da DEP na DRC, contribuindo, conseqüentemente, para o desenvolvimento da sarcopenia. Hipoalbuminemia, baixo IMC e dieta hipoproteica e hipocalórica também estão envolvidos (MAK et al., 2011).

No Brasil, um estudo realizado pela Comissão de Nutrição da Sociedade Brasileira de Nefrologia avaliou 2.622 pacientes com DRC e demonstrou que 37,4% da amostra apresentou níveis séricos compatíveis com hipoalbuminemia (BIAVO et al., 2012).

Em outro estudo brasileiro, Piratelli e Telarolli Junior (2012) observaram desnutrição moderada ou grave variando de 22 a 54% de 48 pacientes de um centro de diálise e, desses, 29% tinham peso 75% abaixo do normal.

Araújo e colaboradores (2006) realizaram um estudo prospectivo que acompanhou 344 pacientes incidentes em HD por período de 10 anos. Os autores concluíram que a menor circunferência do braço e a baixa ingestão calórica no início da diálise foram fatores de risco para mortalidade.

2.4.1.12 Inatividade física e exercícios

Os pacientes com DRC e em diálise apresentam nível reduzido de atividade física, o que pode induzir a uma perda de proteínas musculares e atrofia muscular através de um mecanismo complexo que inclui inatividade física e falta de condicionamento (JOHANSEN et al., 2003).

2.4.1.13 Alterações na miostatina e folistatina

A miostatina e a folistatina são membros da família TGF- β . A expressão de miostatina está aumentada na caquexia associada à DRC, representando um impacto negativo na massa muscular esquelética e no crescimento, levando à atrofia muscular (FAHAL, 2014).

A folistatina, uma glicoproteína regulatória, previamente reconhecida como uma proteína supressora do hormônio folículo estimulante (FSH) é um potente antagonista da miostatina e evidências experimentais sugerem que a sua expressão exacerbada induz a uma melhora significativa na massa muscular (HAIDET et al., 2008; LEE; MCPHERRON, 2001). Entretanto, os mecanismos envolvidos nos efeitos relacionados à folistatina ainda são desconhecidos, sendo que um estudo realizado por Gilson e colaboradores (2009) demonstrou que a proliferação de células satélite contribuiu significativamente para o ganho de massa muscular induzido pela folistatina e provavelmente ao aumento da síntese proteica.

Miyamoto e colaboradores (2011) observaram que os níveis de folistatina não estavam alterados em pacientes com DRC, exceto naqueles muito consumidos e com maior atividade inflamatória sendo que, nestes pacientes, houve associação negativa com a força muscular e a densidade mineral óssea. Estratégias para aumentar a massa e a força muscular através da inibição da miostatina pela folistatina podem representar uma potencial abordagem terapêutica na atrofia muscular que ocorre na uremia e em outras condições.

2.4.2 Estudos sobre sarcopenia e DRC

Na literatura mundial, alguns estudos abordaram o tema sarcopenia e DRC, como mostra a **Tabela 8**. Entretanto, ainda há uma lacuna no que diz respeito a esse assunto, principalmente na DRC pré-dialítica, e mais trabalhos são necessários para uma maior compreensão da fisiopatologia, das implicações clínicas, do diagnóstico e da abordagem terapêutica (MOORTHI; AVIN, 2017).

Tabela 8 – Sarcopenia e Doença Renal Crônica

Autor	Pacientes	Estágio da DRC	Conclusão
Hung et al., 2017	325	DPAC	Prevalência de perda muscular de 2,2 a 31,3% em mulheres e 25,1 a 75,6% em homens, dependendo do critério empregado.
Pereira et al., 2015	287	Pré-diálise	Prevalência de sarcopenia variou de 5,9 a 9,8%, dependendo do método e ponto de corte utilizado e foi preditor independente de mortalidade.
Rosenberger et al., 2014	748	Hemodiálise	Prevalência de sarcopenia em 42,5% dos pacientes e desnutrição foi preditor independente de mortalidade.
Kim et al., 2014	95	DRET	Sarcopenia está associada com avaliação global subjetiva, marcadores inflamatórios, β -2 microglobulina, depressão e declínio cognitivo.
Isoyama et al., 2014	330	Hemodiálise	Prevalência de sarcopenia em 20% dos pacientes e redução da força muscular associou-se com mortalidade.
Lamarca et al., 2014	102	Hemodiálise	Prevalência de sarcopenia variou de 4 a 63%, dependendo do método e ponto de corte utilizado.
Kang et al., 2013	534	DPAC	Razão massa magra do tronco/membros associou-se com mortalidade.
Chang et al., 2011	128	Pré-diálise	<i>Hand grip</i> foi um preditor independente de mortalidade e de evolução para DRET.
Kato et al., 2011	161	Hemodiálise	Sarcopenia está associada a alterações sistêmicas de arteriosclerose.
Noori et al., 2010	792	Hemodiálise	Maior circunferência do ponto médio do membro superior foi equivalente de massa magra corporal e foi um preditor independente de melhor saúde mental e sobrevida.
Honda et al., 2007	328	DRET	Perda proteico-calórica está associada à inflamação e mortalidade em pacientes sarcopênicos.
Foley et al., 2007	13.770	Pré-diálise	Associação entre sarcopenia e declínio da filtração glomerular.

Continua...

Autor	Pacientes	Estágio da DRC	Conclusão	Continuação...
Johansen et al., 2003	38	Hemodiálise	Atrofia muscular e maior quantidade de fibras não contráteis estão presentes na musculatura de pacientes em hemodiálise. A atrofia muscular associou-se com pior performance física.	

DRET: doença renal em estágio terminal; DPAC: diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Fonte: Chang et al. (2011).

2.5 TRATAMENTO DA SARCOPENIA

2.5.1 Exercícios

Os exercícios propiciam benefícios em múltiplos sistemas fisiológicos na população idosa. Exercícios resistidos podem ser realizados para compensar a perda muscular associada à idade através do aumento do número e da área transversa das fibras musculares esqueléticas. Eles são bem tolerados pela população idosa, sendo capazes de prevenir quedas e perda de mobilidade. Geralmente, os programas para treino de resistência requerem um mínimo de equipamentos e tempo, sendo suficientes cerca de duas sessões por semana, utilizando aparelhos, pesos ou faixas elásticas (LANG et al., 2010). Frontera e colaboradores (1988) observaram um aumento de 11,4% na área transversa da musculatura da coxa e acima de 100% na força de extensão do joelho em uma coorte de homens idosos que foram submetidos a um programa de exercícios resistidos de alta intensidade durante um período de doze semanas.

Os exercícios resistidos também podem ser benéficos em uma série de outras condições que podem ocorrer no idoso, como osteoporose, osteoartrite, cardiopatias, diabetes, DRC e depressão (LANG et al., 2010; ROSHANRAVAN et al., 2017).

Storer e colaboradores (2005) demonstraram que exercícios resistidos realizados em bicicleta ergométrica, praticados imediatamente antes do início da hemodiálise, melhoraram a força, a fadiga e a performance física dos pacientes.

Em um estudo controlado e randomizado de 26 pacientes em pré-diálise, os marcadores inflamatórios (IL6 e PCR) diminuíram após 12 semanas de treinamento com exercícios resistidos (CASTANEDA et al., 2004).

Estes achados sugerem efeitos benéficos do treinamento aeróbico e de resistência na massa muscular em pacientes na pré-diálise e na diálise.

2.5.2 Nutrição adequada

A intervenção nutricional tem um impacto importante no tratamento da sarcopenia. As proteínas dietéticas, além de fornecerem aminoácidos que são fundamentais para a síntese de proteínas musculares, exercem também um estímulo anabólico, com efeitos diretos sobre a síntese proteica (ROBINSON et al., 2017). Em idosos, a resposta anabólica à ingestão proteica pode ser prejudicada, sugerindo que maiores quantidades de proteínas sejam necessárias para prevenir a perda de massa muscular (WOLFE; MILLER; MILLER, 2008). As recomendações atuais sugerem que o consumo de proteínas deve ser de 0,8 g/kg/dia (HOUSTON et al., 2008). De acordo com as diretrizes dietéticas americanas de 2010, cerca de 30 g de proteína por refeição seriam necessárias para estimular a síntese de proteínas musculares em idosos saudáveis. Este mesmo documento sugere que os produtos animais fornecem uma maior quantidade e melhor qualidade proteica comparados aos produtos de origem vegetal, mas reconhece que os derivados de vegetais são capazes de suprir as necessidades proteicas para a síntese de aminoácidos essenciais.

Rozentryt e colaboradores (2010) observaram que a ingestão adicional de 360 calorias ao dia associada a um programa de exercícios de treinamento de resistência foi capaz de aumentar a força muscular em membros inferiores em idosos asilados após 10 semanas de intervenção. A suplementação com aminoácidos essenciais durante 3 meses foi capaz de melhorar a força de preensão palmar e o tempo de caminhada de 6 minutos em idosos (SCOGNAMIGLIO et al., 2005). A suplementação adequada de vitamina D também pareceu ser benéfica sobre pacientes sarcopênicos (MASON et al., 2012). A suplementação com vitamina D associou-se à melhora nos testes de função muscular e redução de quedas em idosos (SATO et al., 2005).

Em metanálise publicada por Malafarina e colaboradores (2013), os autores concluem haver um efeito benéfico da suplementação nutricional associada à realização de exercícios para o tratamento da sarcopenia. Entretanto, o tipo correto de dieta ainda está por ser estabelecido, havendo necessidade de ensaios clínicos randomizados para uma melhor definição.

No que diz respeito à DRC, existem evidências de que a abordagem nutricional pode melhorar a DEP em adultos, principalmente no estágio 5D. Além disso, a ingesta proteica tem sido alvo de interesse em pesquisas, principalmente pelo fato de que, dependendo da qualidade e quantidade da proteína ingerida, esta pode ser um fator desencadeante da doença renal (KALANTAR-ZADEH; FOUQUE, 2017). Evidências de estudos experimentais

sugerem que uma dieta de proteínas maior que 1,5 g/kg/dia, a longo prazo, pode causar hiperfiltração glomerular pela dilatação das arteríolas aferentes, assim como a expressão de genes pró-inflamatórios, que são fatores de risco reconhecidos para DRC (HOSTETTER et al., 1986; TOVAR-PALACIO et al., 2011). Além disso, a dieta hiperproteica pode exacerbar a proteinúria em diabéticos e hipertensos (WRONE et al., 2003). Por outro lado, a dieta hipoproteica promove constrição de arteríolas glomerulares aferentes e reduz a pressão intraglomerular, o que poderia ser benéfico para o controle da progressão da doença renal (SÄLLSTRÖM et al., 2010). Uma dieta proteica de 0,6 a 0,8 g/kg/dia é o alvo mais frequentemente recomendado para adultos com doença renal moderada a avançada (RFG $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$) e para o manejo da proteinúria $> 0,3$ g/dia (GARNEATA et al., 2016).

Os principais estudos randomizados que abordaram a intervenção nutricional em pacientes com DRC são listados na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Principais estudos controlados e randomizados sobre nutrição na DRC

Autor	Pacientes	Tratamento implementado	Resultados
Sundell et al., 2009	6	Pro-stat 64 durante HD	Aumentou a concentração de aminoácidos essenciais, não-essenciais e no plasma total. A degradação proteica do corpo inteiro e o balanço proteico foram estatisticamente melhores durante a HD, sendo dose-dependente.
Allman et al., 1990	9	Polímero de policoose-glicose	Aumento médio de 1,8 kg de gordura corporal e de 1,3 kg de massa magra. Ganho de peso mantido após 6 meses.
Milano et al., 1998	27	Polímero de glicose	Aumento do peso corporal, do IMC, da prega cutânea do tríceps e da circunferência braquial após o terceiro mês. Resultados mantidos em 6 meses em 18 pacientes.
Kuhlmann et al., 1999	18	Tratamento dietético – 3 grupos: A: 45 kcal/kg/dia; B: 35 kcal/kg/dia; C: ingestão espontânea suplementada com 10% da ingestão proteica e energética média.	Ganho de peso ($1,2 \pm 0,4$ kg) e aumento da albumina sérica ($1,0 \pm 0,5$ g/L) observado apenas no grupo A.
Patel et al., 2000	17	Suplementos dietéticos	Aumento significativo da ingestão proteica em 2 meses e após 8 meses. Não houve alteração no estado nutricional.
Hiroshige et al., 2001	28	Aminoácidos orais de cadeia ramificada (12 g/dia)	Melhora da anorexia e da baixa ingestão proteica e calórica. Melhora dos níveis séricos de aminoácidos de cadeia ramificada e de albumina.
Leon et al., 2006	180	Identificação de barreiras e intervenção nutricional (depressão, falta de conhecimento, ajuda em compras e para cozinhar, ingestão pobre de líquidos, dose de diálise inadequada, dificuldade de	Grupo de intervenção teve maior aumento dos níveis de albumina e da ingestão calórica e proteica comparado ao controle após 1 ano. As intervenções mais efetivas com relação às barreiras foram as que abordaram conhecimento nutricional pobre, ajuda necessária para

Continua...

Autor	Pacientes	Tratamento implementado	Resultados	Continuação...
Fouque et al., 2008	86	mastigação e deglutição (sintomas gastrointestinais e acidose) Renilon 7,5 diariamente por 3 meses	compras e cozinhar e dificuldade de deglutição. Aumentou a ingestão diária proteica e calórica, avaliação subjetiva global e qualidade de vida comparado ao grupo controle. Não houve diferenças nos níveis séricos de pré-albumina e albumina entre os grupos.	
Caglar et al., 2002	85	Suplemento nutricional oral formulado especificamente para pacientes em HD	Aumento significativo nas concentrações séricas de pré-albumina e albumina e do escore de avaliação global subjetiva em 14% ao final do estudo.	

HD: hemodiálise; IMC: índice de massa corporal.

Fonte: Domanski e Ciechanowski (2012).

No Brasil, Maduro e colaboradores (2013) observaram, em um estudo piloto, que a suplementação hiperproteica intradialítica não se associou com inflamação, mas pode ter efeito benéfico na HD.

Um estudo recente demonstrou que o indoxil sulfato, uma toxina urêmica, associou-se com a disfunção mitocondrial em células musculares esqueléticas em um modelo experimental de DRC, podendo constituir um alvo terapêutico potencial no tratamento da atrofia muscular dessa população (ENOKI et al., 2017).

A suplementação com creatina intra-dialítica também tem sido considerada como tendo um impacto positivo sobre a perda muscular dos pacientes com DRC, além de apresentar um efeito benéfico sobre eventos cardiovasculares, anemia, fadiga e depressão. Wallimann, Riek e Möddel (2017) ainda salientam que a creatina poderia proteger os eritrócitos contra o estresse mecânico e oxidativo que ocorre durante o tratamento hemodialítico, que está associado ao desenvolvimento de anemia, e, conseqüentemente, reduzir a necessidade de suplementação com eritropoítina.

2.5.3 Reposição hormonal

A redução dos níveis de testosterona em homens idosos geralmente está associada à perda de força e função muscular. Situação semelhante é observada em mulheres menopausadas, cuja redução dos níveis de estrogênio pode impactar sobre a força muscular, pois o estrogênio é convertido em testosterona, que exerce efeito anabólico sobre a síntese proteica muscular. Os hormônios sexuais também são capazes de suprimir algumas citocinas inflamatórias, as quais exercem efeitos catabólicos sobre o músculo. Porém, nas mulheres,

estudos que utilizaram reposição de estrogênio e testosterona não demonstraram aumento significativo na força muscular (BORST, 2004) e, segundo a Sociedade Americana de Endocrinologia, os resultados dos estudos ainda são conflitantes quanto à relação entre a reposição de testosterona e a composição corporal (WIERMAN et al., 2014).

Ensaio que utilizaram reposição de testosterona em homens tiveram resultados controversos, dependendo da idade dos participantes. Em indivíduos jovens com hipogonadismo, o uso de testosterona resultou em aumento significativo da força muscular e da massa magra (BHASIN et al., 1997; BRODSKY; BALAGOPAL; NAIR, 1996; WANG et al., 2000). Apesar da melhora na força muscular, esta não foi superior ao grupo que realizou programa de exercícios de resistência. Os efeitos anabólicos da testosterona em idosos tendem a ser mais fracos, com a maioria dos estudos relatando uma pequena alteração na composição corporal e nenhuma melhora na força muscular. Vale ressaltar que, em idosos, as doses de testosterona utilizadas são menores que do que em jovens, devido ao risco de câncer de próstata (BORST, 2004).

A administração de decanoato de nandrolona por 2 anos foi capaz de aumentar a densidade óssea e a massa magra em mulheres idosas com osteoporose, comparado ao placebo (FRISOLI et al., 2005).

Em pacientes com DRC, a administração semanal de 100mg de nandrolona, durante 24 semanas, aumentou a massa magra apendicular em cerca de 2 vezes (MACDONALD et al., 2007). Informações adicionais são necessárias para que a reposição de testosterona seja amplamente recomendada, principalmente em mulheres, nessa população.

O hormônio de crescimento (GH) exerce um efeito anabólico indireto sobre o músculo estimulando a secreção hepática do IGF-1. Os níveis de GH estão reduzidos no idoso, e surgiu a hipótese de um possível efeito da suplementação com GH sobre a perda muscular relacionada à idade. Entretanto, os resultados do uso deste hormônio não foram satisfatórios. O uso do hormônio liberador do GH foi capaz de aumentar a produção de GH e promover aumento moderado da força muscular (BHASIN et al., 1997; BORST, 2004; BRODSKY; BALAGOPAL; NAIR, 1996; FUH; BACH, 1998; WANG et al., 2000). Alguns estudos utilizaram a administração de IGF-1. Este, quando ligado a sua principal proteína carreadora, a IGFBP-3, proporciona aumento dos níveis de IGF-1 sem o efeito adverso de hipoglicemia quando da administração isolada do IGF-1 (GIOVANNINI et al., 2008). Estudo realizado por Boonen e colaboradores (2002), que administrou o complexo IGF-1/IGFBP-3 em mulheres idosas com fratura recente de fêmur, demonstrou um aumento da força de preensão, além de ter sido bem tolerado.

2.5.4 Correção da acidose metabólica e resistência insulínica

Stein e colaboradores (1997) avaliaram os efeitos da correção da acidose metabólica em pacientes em diálise ambulatorial peritoneal contínua. A correção da acidose levou ao ganho de aproximadamente 2 kg de peso e evidências de aumento da massa muscular baseada em medidas antropométricas.

Em modelos animais de DRC há uma forte associação entre a sinalização alterada da relação insulina/IGF-1 e a perda muscular (WANG et al., 2006). Desta forma, mecanismos que prejudiquem a sinalização da relação insulina/IGF-1 deveriam ser identificados na tentativa de se desenvolverem estratégias terapêuticas (FAHAL et al., 2014).

2.5.5 Perspectivas terapêuticas

A miostatina exerce efeitos deletérios sobre a massa muscular e o uso de seus inibidores, que são capazes de regular os fatores miogênicos que promovem a diferenciação e proliferação dos miócitos, são considerados uma nova opção terapêutica para a sarcopenia. Estudos experimentais que utilizaram agentes capazes de bloquear a miostatina mostraram um aumento da massa e força muscular em camundongos (BRADLEY; YAWORSKY; WALSH, 2008; TOBIN; CELESTE, 2005; WALSH; CELESTE, 2005).

Outra abordagem envolve o uso de moduladores dos receptores seletivos de androgênios (SARMs) que se ligam a receptores androgênicos nos órgãos sexuais, na musculatura e nos ossos, sem os efeitos sobre a próstata ou outros órgãos sexuais. Em estudos experimentais, esses agentes foram capazes de aumentar a massa magra muscular em roedores (GAO et al., 2005).

Alterações no eixo do sistema da angiotensina podem ocorrer com o envelhecimento e podem exercer efeito crucial na cicatrização do tecido muscular e na atrofia por desuso (BURKS et al., 2011). O losartam, um bloqueador do receptor de angiotensina do tipo 1, foi capaz de acelerar a cicatrização da musculatura esquelética e prevenir a atrofia por desuso em camundongos idosos, provavelmente pela regulação das vias relacionadas ao TGF- β (BURKS et al., 2011). O losartam também foi capaz de aumentar o número de receptores de angiotensina do tipo 2 em mitocôndrias de camundongos idosos, o que pode explicar a melhora da cicatrização muscular no grupo de animais tratados (ABADIR et al., 2011).

2.6 OBESIDADE E OBESIDADE SARCOPÊNICA

A obesidade e o envelhecimento são, atualmente, duas grandes tendências epidemiológicas reconhecidas (ROUBENOFF, 2004). Ambas são condições que representam uma grande parte do total gasto com saúde, e uma população cada vez maior de idosos obesos será um problema financeiro crescente para os sistemas de saúde em países economicamente desenvolvidos (WALRAND et al., 2011).

Nos Estados Unidos é descrito um aumento da prevalência de obesidade em idosos, podendo chegar a 30% em homens e mulheres acima dos 60 anos de idade (OGDEN et al., 2006). Domiciano e colaboradores (2013) realizaram um estudo transversal em idosos da cidade de São Paulo e ressaltaram a prevalência elevada de sobrepeso e obesidade nessa população. Dados do último VIGITEL, de 2016, mostram que a prevalência de obesidade no Brasil cresceu 60% em dez anos.

Com o processo de envelhecimento, assim como em doenças malignas, autoimunes e doenças crônicas, ocorre a redução da massa magra corporal total, ao mesmo tempo em que a massa gorda encontra-se preservada ou aumentada (PRADO et al., 2008). Esta condição é reconhecida como obesidade sarcopênica (OS), cuja relação com a redução da massa e da força muscular relacionada à idade, independe da massa corporal. A perda de massa muscular e de peso não são as únicas responsáveis pela fraqueza que se desenvolve com o avançar da idade, devendo ser consideradas também alterações que ocorrem na composição muscular, como o infiltrado de gordura no músculo, o que prejudica a força e a função musculares (VISSER et al., 2002b).

Homens e mulheres apresentam um padrão de modificação da composição corporal relacionado com a idade, aumentando o percentual de massa gorda para, posteriormente, ocorrer uma estabilização ou mesmo uma redução. Esta alteração é atribuída inicialmente por uma redução acelerada da massa magra corporal, juntamente com um aumento inicial e posterior redução da massa gorda (DING et al., 2007). Especificamente no sexo masculino, o pico de massa gorda ocorre por volta dos 65 anos, sendo que, nas mulheres, esse processo é mais tardio (PRENTICE; JEBB, 2001). A gordura intramuscular e visceral, como coração, pâncreas e fígado, aumenta com a idade, ao mesmo tempo em que ocorre a redução da gordura subcutânea (GOODPASTER et al., 2006; HUGHES et al., 2004; SONG et al., 2004). Isso ocorre sem grandes alterações no IMC ou no peso corporal (GALLAGHER, 2000a). Por outro lado, o IMC elevado mascara a presença de sarcopenia, ou seja, ocorre uma subestimativa de OS em indivíduos com sobrepeso e obesos (BAUMGARTNER, 2000).

A obesidade nos idosos tem um efeito sinérgico com a sarcopenia, proporcionando agravo da incapacidade física. A OS, na idade avançada, está mais fortemente associada com a incapacidade física do que com a obesidade e a sarcopenia, isoladamente (BAUMGARTNER et al., 2004; ROLLAND et al., 2009).

A prevalência de OS em estudos epidemiológicos depende da definição usada e essa deve incluir, necessariamente, definições de sarcopenia e obesidade. Uma definição comumente utilizada foi proposta por Baumgartner e colaboradores (2000), na qual a OS foi definida quando da presença de percentual de gordura corporal total maior que 27% em homens e 38% em mulheres ou valores elevados de IMC associados à redução da massa magra ajustada pela altura ao quadrado. Newman e colaboradores (2005) observaram que o critério de Baumgartner subestimava a prevalência de sarcopenia, sugerindo que o ajuste da massa apendicular pela massa gorda corporal fosse mais apropriado para o diagnóstico de sarcopenia.

Para a definição da OS, tanto fatores relacionados à classificação de sarcopenia, quanto àqueles utilizados para a definição de obesidade podem representar limitações. Quando se usa a definição de sarcopenia baseada na quantidade de massa muscular, a qualidade do músculo, em termos de infiltrado gorduroso (mioesteatose) ou a fibrose muscular (miofibrose), não é levada em consideração, assim como a função muscular, em termos de força e performance (CREE et al., 2004; SONG et al., 2004; CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Com relação à definição de obesidade, ainda há muitos debates sobre o que seria uma definição apropriada de sobrepeso e obesidade, principalmente no idoso. O IMC é considerado um preditor satisfatório do percentual de gordura corporal, tanto em homens quanto em mulheres. Entretanto, vários fatores podem afetar esta relação, como gênero, raça, maior quantidade de massa magra muscular e retenção hídrica (GALLAGHER et al., 2000b). Os pontos de corte para categorização da obesidade, de acordo com o IMC, preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) estão dispostos na **Tabela 10**. O Ministério da Saúde brasileiro preconiza que, no idoso, o ponto de corte baseado no IMC para excesso de peso seja de 27 kg/m^2 , pela influência da diminuição da massa magra que ocorre com a idade (ABESO, 2016).

Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que nem todos os indivíduos que são obesos, utilizando os critérios do IMC, têm um perfil metabólico adverso, sugerindo que o IMC, por si só, possa ser inadequado para a identificação de pacientes com doença cardiometabólica (DESPRES; LEMIEUX, 2006; DESPRES et al., 1990; CANOY et al.,

2007). Além disso, um estudo baseado no NHANES mostrou que o IMC não foi um bom preditor do risco de mortalidade: até os 69 anos de idade, apenas um IMC muito elevado ($> 35 \text{ kg/m}^2$) associou-se com um aumento significativo no risco de morte. Acima desta idade, apenas baixo peso apresentou associação com mortalidade, enquanto que a obesidade não apresentou associação significativa com tal desfecho (FLEGAL et al., 2005).

Tabela 10 – Classificação do peso pelo Índice de Massa Corporal

Classificação	IMC (kg/m^2)
Baixo peso	$< 18,5$
Normal	$18,5 - 24,9$
Sobrepeso	≥ 25
Pré-obeso	$25 - 29,9$
Obeso I	$30 - 34,9$
Obeso II	$35 - 39,9$
Obeso III	≥ 40

Fonte: Organização Mundial de Saúde (2000).

Ainda com relação ao IMC, Yusuf e colaboradores (2004) avaliaram a influência da obesidade sobre o risco cardiovascular em um grande estudo de caso-controle realizado em 52 países, que incluiu cerca de 15.000 pacientes com infarto do miocárdio e um número semelhante de controles. Os autores demonstraram evidências de que a obesidade abdominal apresentou maior probabilidade de ocorrência desse desfecho do que o IMC. Os mesmos autores publicaram, no ano seguinte, resultados adicionais que demonstraram que o aumento da adiposidade abdominal apresentou uma correlação linear com o aumento do risco de ocorrência de ataque cardíaco, a qual se manteve mesmo após o ajuste para o IMC (YUSUF et al., 2005).

Em 2009, Kelly e colaboradores publicaram um esquema de classificação de obesidade utilizando os limiares e prevalências de classificação do IMC em adultos jovens, gerando limiares de classificação correspondentes, avaliados pela DXA de corpo inteiro, tendo como base de dados o NHANES 1999-2004. Estes limiares foram estabelecidos através do cálculo do Índice de Massa Gorda (IMG: massa gorda / altura²), que parecem oferecer especificidade superior ao IMC, porque o índice é baseado na massa gorda e não no peso corporal, que é composto de tecidos gordo e magro (**Tabela 11**).

Tabela 11 – Limiares de classificação do Índice de Massa Gorda (IMG)

Classe IMG	Deficiência de gordura grave	Deficiência de gordura moderada	Deficiência de gordura leve	Normal	Excesso de gordura	Obesidade classe I	Obesidade classe II	Obesidade classe III
Homens	<2,0	2 a < 2,3	2,3 a 3,0	3 a 6	>6 a 9	>9 a 12	>12 a 15	>15
Mulheres	<3,5	3,5 a < 4,0	4 a < 5,0	5 a 9	> 9 a 13	>13 a 17	>17 a 21	>21

Escalas de classificação para IMG que correspondem às prevalências das classificações de IMC da OMS. Ao contrário do IMC, o IMG é uma medida específica da gordura, de acordo com o sexo, que não sofre influência do tecido magro. Fonte: KELLY et al. (2009).

Com o envelhecimento e o consequente aumento da gordura abdominal, principalmente da gordura abdominal visceral, o uso de índices que avaliam a distribuição de gordura, independente do IMC, parece ser mais representativo nessa população que aqueles que avaliam o grau de massa gorda (ZAMBOINI et al., 2005). Dessa forma, as medidas de circunferência abdominal e do tecido visceral abdominal (VAT) poderiam ser mais adequadas do que o IMC para a avaliação de obesidade (LIM et al., 2010). A medida da circunferência abdominal é um método válido para avaliação da distribuição regional de tecido adiposo, mas requer uma performance acurada para fornecer informações reprodutíveis (AMATO; GUARNOTTA; GIORDANO, 2013). A adiposidade central e o depósito de gordura visceral intra-abdominal estão intimamente associados às complicações cardiovasculares da obesidade, sendo que a adiposopatia, termo que compreende o desequilíbrio na quantidade e na qualidade do tecido adiposo, tem sido reconhecida como fator contribuinte dos mecanismos da doença cardiometabólica. O VAT tem sido considerado um depósito de gordura metabolicamente ativo, sendo capaz de produzir citocinas inflamatórias (IBRAHIM, 2010; WAJCHENBERG, 2000; MISRA; VIKRAM, 2003). Em particular, o aumento do VAT está associado à resistência insulínica, à dislipidemia, ao baixo grau de inflamação, ao diabetes e à hipertensão (BOYKO et al., 2000; HAYASHI et al., 2004; KUK et al., 2006). Historicamente, o cálculo do VAT tem sido realizado por TC e RNM (FARB; GOKCE, 2015; KVIST et al., 1988; BORKAN et al., 1982). Em 2012, Kaul e colaboradores desenvolveram um algoritmo usando a DXA para medir o VAT, o qual apresentou boa correlação com as medidas obtidas pela TC ($r^2 = 0,95$).

2.7 OBESIDADE E OBESIDADE SARCOPÊNICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A obesidade e a perda muscular são comuns na DRC, associando-se com a sobrevida e a função física (JOHANSEN; LEE, 2015). Na população geral, a associação do IMC com a sobrevida é geralmente descrita como tendo um formato em J ou U, com maior mortalidade

ocorrendo nos extremos (WHO, 1995), fato este não observado na população renal crônica. Especificamente na DRC 5D, os pacientes que apresentam menores níveis de IMC apresentam maior risco de mortalidade, enquanto que maiores níveis de IMC parecem ser protetores. Este fato é denominado epidemiologia reversa (CUPPARI, 2013).

Na DRC, estratégias que visam combater fatores de risco associados à maior mortalidade na população geral, como dislipidemia e obesidade, assim como fatores relacionados à própria doença renal, como anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, deficiência de vitamina D, hipercalcemia e diálise não mostram relação com melhor evolução clínica. Especificamente em relação à obesidade, que é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DRC, esta confere vantagens sobre a sobrevivência de pacientes com DRC mais avançada e esse fenômeno é denominado paradoxo da obesidade (KALANTAR-ZADEH et al., 2017).

Em pacientes com DRC, a DEP e a inflamação são fortes preditores de mortalidade. O aumento da massa gorda geralmente ocorre após a resolução de um estado de hipercatabolismo ou injúria aguda, sendo que o aumento de massa muscular é mais difícil e requer realização de exercícios de resistidos ou aporte proteico-calórico adequado. No paciente com DRC, a presença de maior massa muscular e massa gorda está relacionada à maior longevidade, sendo que mais massa muscular confere maior proteção do que a massa gorda (KALANTAR-ZADEH et al., 2003).

Alguns fatores relacionados à obesidade podem contribuir para uma melhor sobrevivência e, inclusive, uma redução do risco de infecções, como a estabilidade hemodinâmica da obesidade, a defesa das lipoproteínas contra as endotoxinas circulantes, o perfil protetor de citocinas, o sequestro de toxinas pela massa gorda e os efeitos antioxidantes do músculo (KALANTAR-ZADEH et al., 2017). Entretanto, nem toda gordura na DRC é protetora. Um divisor de águas nesse contexto foi o trabalho realizado por Postorino e colaboradores (2009) que avaliaram prospectivamente uma coorte de 537 pacientes em diálise e observaram que os pacientes com maiores medidas de circunferência de cintura, a qual foi utilizada como marcador de gordura visceral abdominal, associou-se com o risco aumentado de mortalidade por todas as causas.

Apesar das alegações de que o paradoxo da obesidade seja uma falácia estatística e resultado de análises de resíduos confundidores, a consistência dos dados e outras pistas de causalidade sugerem uma alta plausibilidade biológica. Em um estudo recente que avaliou as associações entre IMC e a mortalidade por todas as causas em 123.624 adultos em

hemodiálise, o IMC apresentou uma associação inversa com a mortalidade em todos os modelos analisados (DOSHI et al., 2016).

Nos últimos 15 anos vem sendo observado um aumento da prevalência de obesidade em pacientes incidentes em diálise. Entretanto, os dados divergem quando diferentes métodos para a definição de obesidade são utilizados (KRAMER et al., 2006; JOHANSEN, 2013). Sharma, Hawkins e Abramowitz (2014) realizaram um estudo de dados de 11.643 participantes do NHANES (1999-2004) e observaram que o IMC subestimou a prevalência de obesidade em pacientes com DRC. Estudo realizado na Suécia revelou que a prevalência de obesidade em pacientes incidentes e prevalentes em diálise foi subestimada quando utilizada a definição tradicional do IMC, comparada com a definição do percentual de gordura (10% e 65%, respectivamente). Este mesmo estudo observou que os pacientes com IMC acima de 30 tinham maior massa muscular e maior massa gorda e, portanto, um melhor estado nutricional, o que poderia explicar a melhor sobrevida associada à pacientes com DRET e maior IMC (GRACIA-IGUACEL et al., 2013). Dessa forma, parece haver limitações na utilização do IMC na DRC, e estudos são necessários para um melhor entendimento da composição corporal nessa população.

Na diálise peritoneal, pacientes que eram obesos por ocasião do início do tratamento dialítico não tiveram pior sobrevida quando comparados a pacientes com IMC normal. Entretanto, houve associação entre o risco aumentado de mortalidade e o baixo IMC nessa população (HOOGEVEEN et al., 2012).

Já em pacientes com DRC na pré-diálise, observa-se uma associação em U entre IMC e mortalidade, sendo que o baixo IMC associou-se com a pior sobrevida em todos os estágios da doença, enquanto que a associação com IMC elevado e a mortalidade foi progressivamente atenuada nos estágios 4 e 5 da DRC justificando, mais uma vez, que o IMC mais alto confere ao paciente mais grave um melhor estado nutricional (LU et al., 2014). Alinhado a este raciocínio, um estudo com pacientes transplantados, que poderiam ser considerados mais “saudáveis”, entre aqueles com DRC 5D, IMC mais elevado, associou-se com maior mortalidade, a qual não foi independente de diabetes e dependência funcional (PIELOCH et al., 2014).

A obesidade sarcopênica, conforme já mencionado anteriormente, é prevalente em pacientes com DRC e, portanto, uma análise da distribuição de gordura corporal nessa população pode ser importante. Na DRC, assim como na população geral, o tecido adiposo é reconhecido como órgão endócrino produtor de citocinas pró-inflamatórias, como IL6, TNF α e leptina, além da redução da produção de mediadores anti-inflamatórios, como a

adiponectina, e o tecido adiposo visceral associa-se à maior ocorrência de complicações cardiovasculares, sendo a análise do VAT importante para um melhor entendimento destes desfechos (ADAMCZAK; WIECEK, 2013; RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). Honda e colaboradores (2007) descreveram uma prevalência elevada de OS em pacientes com DRC 5D, a qual se associou com inflamação e maior mortalidade. Dois estudos brasileiros que avaliaram 65 pacientes com DRC, estágios 3 e 4, observaram que a obesidade visceral associou-se com a calcificação de artérias coronárias e o maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, sugerindo que a distribuição de massa gorda é importante entre pacientes com DRC pois a obesidade visceral associa-se com a pior sobrevida, ao mesmo tempo em que um IMC elevado parece ser protetor nos doentes com DRC 5D (AOQUI et al., 2013; KAMIMURA et al., 2013).

3 OBJETIVOS

1. Avaliar a prevalência de sarcopenia em pacientes com DRC pré-dialítica, comparando dois critérios diagnósticos e estudar as associações entre sarcopenia, variáveis clínico-laboratoriais e marcadores inflamatórios;
2. Avaliar a validade e a confiabilidade da medida da área transversa do reto femoral (ATRF) pela US comparada à TC, em pacientes com DRC pré-dialítica, além da associação entre essas medidas e o diagnóstico de sarcopenia;
3. Avaliar a prevalência de obesidade e OS na DRC pré-dialítica, comparando-se parâmetros clínicos, antropométricos, metabólicos, inflamatórios e de medidas de obesidade visceral entre grupos de pacientes não-obesos e não-sarcopênicos (eutróficos), sarcopênicos, obesos e obesos sarcopênicos, e entre os diferentes estágios da DRC.

4 HIPÓTESES

A sarcopenia é frequente na DRC e pode estar associada a um perfil clínico e laboratorial desfavorável, especialmente em relação aos parâmetros inflamatórios e de função renal. Ademais, a OS também é frequente nesta população, sendo a aferição da obesidade visceral importante na sua caracterização. Além disso, a avaliação da massa muscular por um método de fácil acesso, aquisição e portátil, como a US, que pode ser realizado à beira do leito, pode ser útil no diagnóstico de sarcopenia.

5 JUSTIFICATIVA

O presente estudo justificou-se pela necessidade da avaliação da sarcopenia e da OS em pacientes com DRC pré-dialítica, dados os desfechos potencialmente desfavoráveis associados a esta síndrome, além do número limitado de estudos que avaliam a sarcopenia nessa população. Justificou-se também pela necessidade de estudo da US, um método simples, de fácil acesso e baixo custo comparado aos métodos padrão ouro utilizados para avaliação de massa muscular, facilitando o diagnóstico de sarcopenia.

6 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo transversal, baseado em amostra por conveniência, que avaliou 100 pacientes do ambulatório de DRC do Centro HIPERDIA Minas da Fundação do Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN). Essa fundação é uma instituição de cuidados secundários, especializada no tratamento de pacientes com HAS e alto risco de doença cardiovascular, DM tipos 1 e 2 de difícil controle metabólico e pacientes com DRC pré-dialítica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (**ANEXO A**). O termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes do estudo antes da coleta de dados (**ANEXO B**). Os dados foram coletados de setembro de 2014 a março de 2016. Foram incluídos no estudo pacientes com idade superior a 65 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DRC em tratamento conservador. Os critérios de não inclusão foram pacientes com dificuldades para realizar os testes necessários para a avaliação da força e função muscular como, por exemplo, neuropatia grave, doença hepática, sequela de acidente vascular cerebral, artrite, artrose, amputações, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, doença de Parkinson, câncer e HIV/AIDS.

A DRC foi definida e classificada de acordo com os critérios de KDIGO (2002) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi determinada utilizando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009). Devido ao pequeno tamanho da amostra, as comparações estatísticas foram feitas entre indivíduos com $TFGe \geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (estágios 2 e 3A) e aqueles com $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (estágios 3B, 4 e 5).

A HAS foi definida como uma pressão arterial (PA) sistólica igual ou superior a 140 mmHg e uma PA diastólica igual ou maior que 90 mmHg ou o uso de medicamentos anti-hipertensivos (MALACHIAS et al., 2016). O DM foi definido como glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou o uso de antidiabéticos orais e/ou insulina (MILECH et al., 2016).

Na primeira visita, os participantes do estudo responderam um questionário que abordou as características sociodemográficas (**ANEXO C**) e as atividades de vida diária (AVD) usando a escala de Lawton (**ANEXO D**) (LAWTON; BRODY, 1969). A capacidade funcional foi avaliada por um dos domínios do questionário SF-36 (CICONELLI; FERRAZ; SANTOS, 1998) (**ANEXO E**) e o nível de atividade física pelo questionário de Minnesota traduzido e adaptado para a língua portuguesa (LUSTOSA et al., 2011) (**ANEXO F**). O exame físico incluiu a medida da PA, a circunferência abdominal, além do peso em kg e da

altura em centímetros para o cálculo do IMC. O handgrip e a velocidade de caminhada também foram realizados nesta visita.

Na segunda visita, os pacientes foram submetidos à coleta de exames laboratoriais, ao exame da composição corporal pela DXA, à US e TC do reto femoral.

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum para a avaliação de hemograma, albumina, glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, 25-hidroxivitamina D, paratormônio, cálcio, fósforo e creatinina. Os níveis de PCRus e IL6 foram utilizados para avaliar a inflamação. IL4 foi usada como um marcador anti-inflamatório. Os níveis de PCRus foram medidos usando imunoturbidimetria e os níveis de IL4 e IL6 foram medidos usando o Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima (ELISA). A relação proteína-creatinina na urina foi determinada a partir de uma única amostra de urina por paciente, e os valores > 0,20 mg/g foram considerados anormais.

Para a avaliação da composição corporal, os pacientes foram submetidos à densitometria óssea de corpo inteiro através da DXA, em aparelho GE Lunar Prodigy Primo. O exame foi realizado pela manhã, após desjejum leve, para evitar a influência da dieta e da retenção hídrica no cálculo da massa muscular. O índice de massa magra apendicular (IMMA) foi utilizado para determinar a baixa massa muscular, seguindo os critérios estabelecidos por Baumgartner e colaboradores (1998) e preconizados pelo EWGSOP usando a seguinte fórmula: massa magra apendicular (MMA)/altura² (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Baixa massa muscular foi definida quando os valores do IMMA foram inferiores a 7,26 kg/m² para homens e inferiores a 5,45 kg/m² para mulheres. Na definição de sarcopenia proposta pela FNIH, a MMA foi dividida pelo IMC. De acordo com este critério, a baixa massa muscular foi definida quando os valores do IMMA foram inferiores a 0,789 para homens e 0,512 para mulheres (MCLEAN; KIEL, 2015).

A força de preensão palmar (*handgrip*) foi usada para avaliar a força muscular e o ponto de corte foi <30 kg para homens e <20 kg para mulheres, de acordo com os critérios do EWGSOP. Os critérios do FNIH usam um ponto de corte <26 kg para homens e <16 kg para mulheres.

A performance muscular foi avaliada pelo cálculo da velocidade de caminhada em uma distância de 3 metros, e uma velocidade inferior a 0,8 m/s indicou baixo desempenho em ambos os critérios.

Os pontos de corte para baixa massa muscular, força muscular e performance, de acordo com cada um dos critérios, são detalhados na **Tabela 12**.

Tabela 12 – Critérios do FNIH e EWGSOP para diagnóstico de sarcopenia

Critério	Medida	Ponto de corte	
		Homens	Mulheres
FNIH			
Massa muscular	MMA dividida pelo IMC	< 0,789	< 0,512
Força muscular	Handgrip	< 26 kg	< 16 kg
Performance muscular	Velocidade de caminhada	< 0,8 m/s	< 0,8 m/s
EWGSOP			
Massa muscular	MMA dividida pela A ²	< 7,26 kg/m ²	< 5,45 kg/m ²
Força muscular	Handgrip	< 30 kg	< 20 kg
Performance muscular	Velocidade de caminhada	< 0,8 m/s	< 0,8 m/s

FNIH: Fundação do Instituto Nacional de Saúde; EWGSOP: Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em Idosos; MMA: massa magra apendicular; IMC: índice de massa corporal; A²: altura ao quadrado.

Para a avaliação da obesidade foram utilizados os critérios baseados no IMC, de acordo com a classificação da OMS (WHO, 2000), o IMG (massa gorda / altura²) (KELLY et al., 2009) e o PGCT de acordo com o preconizado por Sharma, Hawkins e Abramowitz (2014) que estabeleceram pontos de corte para a obesidade em pacientes com DRC pré-dialítica. O valor de IMC > 25 Kg/m² foi utilizado como ponto de corte, assim como o IMG > 6 para homens e > 9 para mulheres. Os participantes foram classificados como obesos pela DXA se o PGCT foi superior a 29,6% para homens e 42,1% para mulheres (SHARMA; HAWKINS; ABRAMOWITZ, 2014). Para a avaliação da OS foram utilizados os critérios de sarcopenia do FNIH e os três critérios de definição de obesidade mencionados acima. Baseado nestes dados, e para fins de comparação, os pacientes foram então classificados como não-sarcopênicos e não-obesos (eutróficos), obesos apenas, sarcopênicos apenas e obesos sarcopênicos. O VAT e a gordura androide foram utilizadas para análise de gordura visceral através da DXA, *software* enCore versão 16.

A avaliação da área transversa do reto femoral (ATRF) pela US e TC foi realizada conforme metodologia já utilizada em estudos prévios, em pacientes com doenças crônicas (SEYMOUR et al, 2009; THOMAES et al, 2012), e as medidas foram obtidas por um examinador experiente. A ATRF foi medida por US em modo B em um dispositivo Siemens Sonoline G40 (Korea, 2007) usando um transdutor linear de 6-12 MHz. O transdutor foi colocado perpendicular e transversalmente ao eixo longo da coxa com uso de gel de contato e pressão mínima para evitar a compressão muscular. A ATRF foi medida no ponto médio entre a espinha ilíaca anterior e o epicôndilo lateral superior do fêmur. As medições foram realizadas na perna dominante, com o paciente em posição supina, com pernas estendidas e relaxadas e dedos apontando para o teto. A perna dominante foi determinada pela perna usada

pelo paciente para escalar o primeiro degrau de uma escada. Um conjunto de três medidas foi realizada, incluindo uma no ponto médio e outras 1 cm acima e abaixo desse ponto. A ATRF foi medida colocando o cursor em sua borda interna, imediatamente abaixo da fáscia muscular externa e interna em todos os pacientes. Os cortes tomográficos foram realizados usando um dispositivo Siemens Emotion (Alemanha, 2007). As medidas da ATRF foram realizadas na mesma perna e no mesmo ponto marcado durante a avaliação da US, com o paciente deitado em decúbito dorsal. Os cortes foram de 0,63 cm de espessura e foram adquiridos 1 cm acima e 1 cm abaixo do ponto médio predeterminado, com um baixo protocolo de radiação. Os conjuntos de dados de medição pela TC foram analisados de forma cega e aleatorizada.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão para variáveis normais contínuas. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens.

As diferenças basais entre os grupos foram avaliadas por análise bivariada, usando o teste do qui-quadrado ou o teste t, dependendo das variáveis analisadas. A transformação logarítmica foi aplicada à IL4 e IL6 em todas as análises, uma vez que estes dados não apresentaram distribuição normal. Embora a PCRus também não tenha apresentado distribuição normal, a transformação logarítmica não foi realizada, pois gerou resultados negativos para valores inferiores a 1. A mediana e o intervalo interquartil foram usados para avaliar este marcador.

Os *boxplots* (gráficos de caixas) foram utilizados para mostrar a distribuição dos marcadores inflamatórios nos dois grupos, com a representação do primeiro (quartil inferior) e o terceiro (quartil superior), e a mediana representada pela linha dentro das caixas. As hastes representam os limites teóricos superiores e inferiores.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar as associações entre PCRus, logaritmo (log) de IL4 e variáveis relacionadas à sarcopenia.

A probabilidade de ocorrência de sarcopenia, dados seus critérios, ajustada para possíveis variáveis confundidoras, foi avaliada utilizando um modelo de regressão logística multivariada com um intervalo de confiança de 95%. Uma abordagem hierárquica para o ajuste do modelo foi adotada usando as variáveis que foram significativamente associadas à sarcopenia na análise bivariada. As variáveis MMA ajustadas para IMC e massa magra nos membros inferiores foram excluídas deste modelo devido à alta colinearidade com a variável sexo, o que interferiu com a análise.

Foi utilizado o teste-t pareado para avaliar a diferença entre as médias da ATRF avaliados pela US e TC. As correlações entre os dois métodos e as variáveis clínicas foram avaliadas utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

O método de Bland e Altman (1986) foi usado para expressar a concordância entre as medidas da ATRF realizadas pela US e TC. Os dados do eixo Y mostram a diferença entre as medidas da ATRF por US e TC em relação à média das observações de US e TC expressadas no eixo X. A média das diferenças, bem como o intervalo de confiança de 95% para as diferenças também são apresentadas.

A análise da *Receiving Operator Characteristic Curve* (ROC) foi utilizada para estabelecer um ponto de corte para massa muscular reduzida com base na ATRF avaliada pela

US. A área sob a curva (AUC) foi utilizada para calcular a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo negativo (VPN) dos pontos de corte selecionados de acordo com o sexo. A partir destes valores de baixa massa muscular, e utilizando os valores de referência de força e performance muscular reduzidas, preconizadas pelo FNIH, calculou-se a prevalência de sarcopenia baseada na avaliação da massa muscular pela US.

Para comparações entre os grupos de pacientes não-sarcopênicos e não-obesos, obesos apenas, sarcopênicos apenas e obesos sarcopênicos, e também para análise de IMC, IMG, PGCT, VAT e gordura androide nos diferentes estágios da DRC, foi utilizada a análise de variância (ANOVA). O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar as associações entre IMC, IMG e PGCT e as medidas de obesidade visceral, além da TFG com VAT, gordura androide, IMC, IMG e PGCT.

A versão 21.0 do software SPSS foi utilizada para análise de dados. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

8 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados sob a forma de dois artigos e resultados adicionais que avaliaram a obesidade e a OS na DRC pré-dialítica.

O artigo 1, *Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors*, foi aceito e publicado pela revista Plos One.

O artigo 2, *Rectus Femoris Muscle Mass Evaluation by Ultrasound: Facilitating Sarcopenia Diagnosis in Patients with Chronic Kidney Disease Not Yet on Dialysis*, foi submetido para a revista Clinics.

8.1 ARTIGO 1

Title: Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: analysis of the prevalence and associated factors

Authors:

Viviane Angelina de Souza

Dílmerson Oliveira

Sérgio Ribeiro Barbosa

José Otavio do Amaral Correa

Fernando Antônio Basile Colugnati

Henrique Novais Mansur

Natália Maria da Silva Fernandes

Marcus Gomes Bastos

Affiliations of the authors:

1) Viviane Angelina de Souza – Universidade Federal de Juiz de Fora

2) Dílmerson Oliveira – UNIFAMINAS

3) Sérgio Ribeiro Barbosa – Universidade Federal de Juiz de Fora

4) José Otavio do Amaral Correa – Universidade Federal de Juiz de Fora

5) Fernando Antônio Basile Colugnati – Universidade Federal de Juiz de Fora

6) Henrique Novais Mansur – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia – Sudeste de Minas Gerais – Campus Rio Pomba

- 7) Natália Maria da Silva Fernandes – Universidade Federal de Juiz de Fora
8) Marcus Gomes Bastos – Universidade Federal de Juiz de Fora

Corresponding author:

Viviane Angelina de Souza

vivi.reumato@gmail.com

Phone: 55 (32) 3217-2951 Fax: 55 (32) 3312-8900

ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is a chronic condition that is associated with aging and characterized by a reduction of muscle mass, strength, and function. Sarcopenia is prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD) and associated with increased morbidity and mortality, as well as cardiovascular complications. **Objectives:** To investigate the prevalence of sarcopenia in patients with CKD not yet on dialysis and its correlation with clinical and laboratory variables and inflammatory markers. **Methods:** A total of 100 patients of both sexes aged over 18 were evaluated. Sarcopenia was defined using the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) and of the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project. Sociodemographic and clinical data, activities of daily living, functional capacity, and physical activity were also evaluated. Inflammation was assessed by the serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin (IL) 4 and 6. **Results:** The prevalence of sarcopenia was 11.9% and 28.7% using the EWGSOP and FNIH criteria, respectively. Sarcopenia was more prevalent in the more advanced stages of CKD (34.5% in stages 2 and 3A; and 65.5% in stages 3B, 4, and 5) and associated with worse performance in activities of daily living ($p = 0.049$), lower walking speeds ($p < 0.001$), and higher body mass indexes (BMIs) ($p = 0.001$) in the non-adjusted model. In addition, patients with sarcopenia had lower functional capacity ($p = 0.012$) and higher prevalence of physical inactivity ($p = 0.041$) compared with patients without sarcopenia. After adjustment for confounding variables, sarcopenia was still significantly correlated with walking speed ($p = 0.004$) and BMI ($p = 0.002$). HsCRP levels were inversely correlated with appendicular lean mass adjusted for BMI ($p = 0.007$) and were also positively associated with BMI ($p = 0.001$). IL4 levels were positively correlated with walking speed ($p = 0.007$) and lean mass in the lower limbs ($p = 0.022$). **Conclusions:** Sarcopenia is common in patients with CKD, particularly in the most advanced stages of the disease. We observed an association between the levels of inflammatory markers and peripheral lean body mass,

physical performance, and BMI. This association between sarcopenia and modifiable factors highlights the importance of early diagnosis and the implementation of therapeutic measures to minimize adverse outcomes in patients with CKD not yet on dialysis.

INTRODUCTION

The percentage of older people in the population has increased, which emphasizes the need to understand the degenerative processes that occur with advancing age [1]. One of these processes is sarcopenia, which is defined as the progressive, age-related loss of muscle mass combined with a decline in muscle function and physical performance. Sarcopenia may have deleterious effects on the health of older people [2].

Sarcopenia is an impaired health state that is characterized by locomotor disorder, increased risk of falls and fractures, difficulty in performing activities of daily living (ADLs), disability, loss of independence, and increased risk of death [3-5].

The cause of sarcopenia is multifactorial and usually associated with environmental factors, chronic diseases, activation of inflammatory mediators, physical inactivity, mitochondrial abnormalities, loss of neuromuscular junctions, a decrease in the number of satellite cells, and hormonal changes [6].

A high prevalence of sarcopenia has been reported in developed and developing countries, and this disorder affects both healthy individuals and individuals with chronic diseases, including hypertension, diabetes, and chronic kidney disease (CKD) [7-9].

In CKD, sarcopenia may affect approximately 37% of dialysis patients [10]. However, its prevalence in earlier stages of CKD is poorly understood and ranges between 5% and 9% [11]. The loss of muscle mass in this population is correlated with greater morbidity and mortality, particularly due to an increase in cardiovascular complications [12]. Therefore, the early identification of sarcopenia and evaluation of the modifiable factors associated with it are essential.

Data from the literature show that some inflammatory markers such as IL6, CRP and tumor necrosis factor (TNF) alpha were associated with sarcopenia [13], and in patients with CKD, these markers were higher than in the patients with normal renal function and were associated with unfavorable outcomes [14]. However, its use in clinical practice is limited and research is needed to better define its association with sarcopenia.

In recent years, different definitions of sarcopenia have been proposed, and there is no consensus on its characterization. The diagnostic criteria of the European Working Group on

Sarcopenia in Older People (EWGSOP) were proposed in 2010 [2] and are widely used in clinical practice and research. However, new definitions for sarcopenia have recently been proposed by the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project [15].

Considering the limited number of studies evaluating sarcopenia in patients with CKD not yet on dialysis and the potentially unfavorable outcomes associated with this syndrome, the objectives of this study were to determine the prevalence of sarcopenia in patients with CKD on conservative treatment using two diagnostic criteria and examine the correlations between sarcopenia, clinical and laboratory variables, and inflammatory markers. Additionally, we also evaluated the association between inflammatory markers and clinical variables related to sarcopenia.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional, convenience sample based study evaluated 100 patients from the CKD outpatient clinic of the HIPERDIA Center of the IMEPEN Foundation. This foundation is a secondary care facility that is specialized in the treatment of patients with hypertension and high risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus types I and II with poor metabolic control, and patients with CKD not yet on dialysis. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Juiz de Fora. Signed informed consent was obtained from all study participants prior to data collection. Inclusion criteria for study enrollment included being an ambulatory male or female adult who were aged over 65, with CKD on conservative treatment. Contraindications to participate in the study included patients with limited performance of tests necessary for assessment of muscle strength and function due to severe neuropathy, liver disease, stroke sequelae, arthritis, arthrosis, amputations, severe chronic obstructive pulmonary disease, Parkinson's disease, cancer, and HIV/AIDS.

CKD was defined and classified according to the criteria of KDIGO [16], and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the equation of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [17]. Due to the small sample size, the statistical comparisons were made between subjects with $eGFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (stages 2 and 3A) and those with $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (stages 3B, 4 and 5).

Systemic hypertension was defined as a systolic blood pressure (BP) equal to or greater than 140 mmHg and a diastolic BP equal to or greater than 90 mmHg or the use of antihypertensive medications [18]. Diabetes mellitus was defined as fasting glycemia greater

than or equal to 126 mg/dL or the use of hypoglycemic drugs [19].

The study participants completed a questionnaire that addressed sociodemographic characteristics, ADLs using Lawton's scale [20], functional capacity using the SF-36 questionnaire [21], and the level of physical activity using the Minnesota questionnaire [22]. A physical examination was also performed to assess BP and body mass index (BMI).

To evaluate muscle mass, the patients were subjected to bone densitometry with full-length acquisition via dual-energy X-ray absorptiometry using a GE Lunar Prodigy Primo device. To determine low muscle mass, the appendicular lean mass index (ALMI) was measured following the criteria established by Baumgartner [23] and advocated for by the EWGSOP [2] using the following formula: appendicular lean mass (ALM)/height². A state of low muscle mass was assigned to cases in which the ALMI values were lower than 7.26 kg/m² for men and lower than 5.5 kg/m² for women. In the definition of sarcopenia proposed by the FNIH, the ALM was divided by BMI. A state of low muscle mass was assigned if the values were lower than 0.789 for men and lower than 0.512 for women [15].

A handgrip was used to evaluate muscle strength, and the cutoff point was < 30 kg for men and < 20 kg for women, according to the EWGSOP criteria. The criteria of the FNIH uses a cutoff point of < 26 kg for men and < 16 kg for women.

Muscle performance was evaluated by calculating walking speed over a distance of 3 meters, and a speed of < 0.8 m/s indicated low performance using both criteria.

The cutoff points for low muscle mass, muscle strength and performance, according to each one of the criteria, are detailed in **Table 13**.

Table 13 – FNIH and EWGSOP recommended criteria for sarcopenia

Criteria	Measure	Cut-point	
		Men	Women
FNIH			
Muscle Mass	ALM divided by BMI	< 0,789	< 0,512
Muscle Strength	Handgrip strength	< 26 kg	< 16 kg
Muscle performance	Walking speed	< 0,8 m/s	< 0,8 m/s
EWGSOP			
Muscle Mass	ALM divided by H ²	< 7,26 kg/m ²	< 5,45 kg/m ²
Muscle Strength	Handgrip strength	< 30 kg	< 20 kg
Muscle performance	Walking speed	< 0,8 m/s	< 0,8 m/s

FNIH: Foundation for the National Institutes of Health; EWGSOP: European Working Group for Sarcopenia in Older People; ALM: appendicular lean mass; BMI: body mass index; H²: squared height.

Blood samples were collected after 12 hours of fasting for evaluation of blood count, albumin, glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, 25-hydroxyvitamin D,

parathyroid hormone, calcium, phosphorus, and creatinine. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin (IL) 6 levels were measured to evaluate inflammation. IL4 was used as an anti-inflammatory marker. HsCRP levels were measured using immunoturbidimetry, and IL4 and IL6 levels were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The urine protein-to-creatinine ratio was determined from a single urine sample per patient, and values > 0.20 mg/g were considered abnormal.

STATISTICAL ANALYSIS

The results were expressed as mean and standard deviation for continuous variables unless otherwise specified. Categorical variables were expressed as percentages.

Sarcopenia was defined using the classification criteria of the FNIH because this classification adjusts the ALM by BMI and not simply by height.

The differences between the groups at baseline were assessed by bivariate analysis using the chi-square test or the t-test, depending on the variables analyzed. Logarithmic transformation was applied to IL4 and IL6 in all analysis, since these data did not present normal distribution. Although hsCRP did not present normal distribution as well, logarithmic transformation was not adequate since it generated negative values for values lower than 1. Median and inter-quartile interval was used to summarize this marker.

Box-plots were used to show the distribution of the inflammatory markers in the two groups. Box corners represented the first (lower corner) and third (upper corner) quartiles, and median represented by the line inside boxes. Whiskers represented lower and upper theoretical limits.

Spearman's correlation coefficient was used to assess the associations between hsCRP, logarithm (Log) IL 4 and sarcopenia related variables.

The likelihood of sarcopenia given its criteria, adjusted for possible confounding variables, was evaluated using a multivariate logistic regression model with a confidence interval of 95%. A hierarchical approach for model adjustment was adopted using the variables that were significantly associated with sarcopenia in the bivariate analysis. The ALMI variables adjusted for BMI and lean mass in the lower limbs were excluded from this model because of the high collinearity with the sex variable, which interfered with the analysis.

Version 21.0 of the SPSS software was used for data analysis. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

In the population studied, the mean age was 73.59 ± 9.22 years, and 58.4% of the participants were women. There was a predominance of stages 3B (37%) and 4 (29%) of CKD. All patients had hypertension and 53.5% had diabetes.

The prevalence of sarcopenia was 11.9% using the EWGSOP criteria and 28.7% using the FNIH criteria. The prevalence of sarcopenia was 34.5% in stages 2 and 3A of CKD and 65.5% in stages 3B, 4, or 5. When we analyzed the components of sarcopenia separately, we observed that 44% of patients had reduced muscle mass, 9% reduced muscle strength, while 69% of patients had reduced muscle performance. The clinical and sociodemographic characteristics of the total study population and the groups with and without sarcopenia are shown in **Table 14**.

Table 14 – Clinical and sociodemographic characteristics of the study groups

Variables	Total (n=100)	Sarcopenic (n = 29)	Non sarcopenic (n = 71)	p-value
Age (years)	73.59 ± 9.22	78.21 ± 8.46	71.70 ± 8.93	0.001
Sex (Female/Male)	59/41	18/11	41/30	0.690
Education (years)	3,78 ± 3,47	2.93 ± 2.80	4.13 ± 3.65	0.080
Activities of daily living	6.32 ± 1.82	5.76 ± 1.74	6.55 ± 1.81	0.049
Walking speed (m/s)	0.82 ± 0.48	0.542 ± 0.18	0.934 ± 0.52	<0.001
Handgrip (kg)	27 ± 9.42	24.48 ± 8.74	28.03 ± 9.55	0.079
Systolic blood pressure (mmHg)	152 ± 25.74	150.69 ± 22.82	152.54 ± 26.97	0.729
Diastolic blood pressure (mmHg)	87 ± 13.49	84.83 ± 12.13	88.17 ± 13.97	0.237
BMI (kg/m ²)	28.75 ± 5.54	32.04 ± 5.91	27.40 ± 4.81	0.001
Functional capacity (SF-36)	60.45 ± 28.48	49.31 ± 25.83	65.0 ± 28.42	0.012
Physical activity (active/inactive)	17/83	1/28	16/55	0.021
ALM in the upper limbs (kg)	4,64 ± 1,23	4.38 ± 1.17	4.74 ± 1.24	0.173
ALM in the lower limbs (kg)	13,25 ± 2,75	12.40 ± 2.87	13.60 ± 2.64	0.049
Total lean mass	41.85 ± 8.67	40.21 ± 8.07	42.51 ± 8.87	0.215
ALMI (kg/height ²)	7.188 ± 1.088	7.18 ± 1.22	7.18 ± 1.037	0.981
ALMI (kg/BMI)	0.646 ± 0.160	0.531 ± 0.135	0.694 ± 0.146	<0.001

Data are expressed as the mean ± standard deviation, median (minimum-maximum), or n. BMI: body mass index; ALM: appendicular lean mass; ALMI: appendicular lean mass index.

The patients with sarcopenia were older ($p = 0.001$), showed worse performance in ADLs ($p=0.049$), had lower walking speeds ($p < 0.001$), had higher BMIs ($p = 0.001$), had less lean mass in their lower limbs ($p = 0.049$), and had less ALM when adjusted for BMI ($p <$

0.001) in the unadjusted model. In addition, these patients had worse functional capacity ($p = 0.012$) and a higher prevalence of physical inactivity ($p = 0.021$).

Moreover, the patients with sarcopenia tended to have higher levels of triglycerides ($p = 0.053$), significantly lower levels of serum creatinine ($p = 0.001$), and a non-significantly difference of proteinuria (17.4% vs. 14.1%, $p = 0.914$) compared with patients without sarcopenia (**Table 15**).

Table 15 – Laboratory characteristics of the study groups

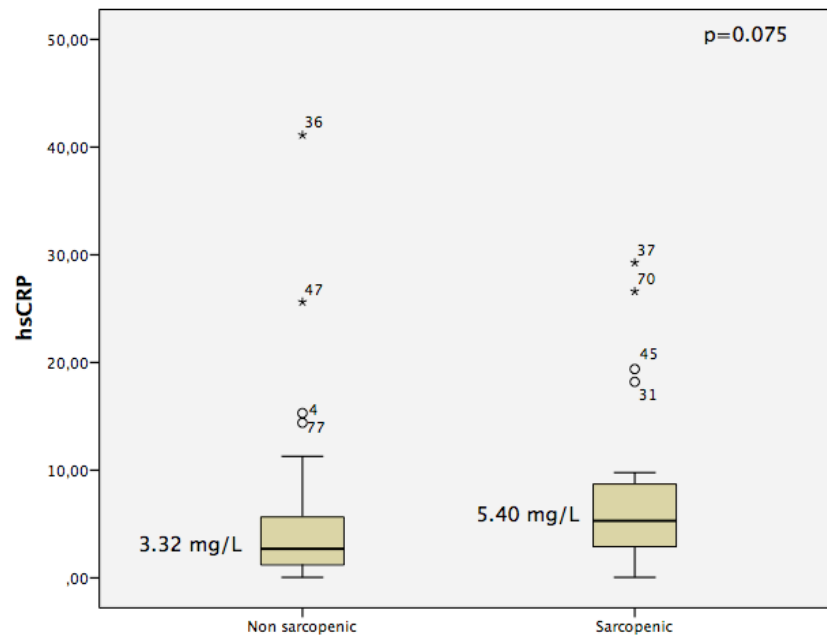
Variables	Total (n=100)	Sarcopenic (n = 29)	Non sarcopenic (n = 71)	p-value
Hemoglobin (g%)	12.40 ± 1.75	12.71 ± 1.40	12.27±1.87	0.202
Glucose (mg/dL)	116.54 ± 45.69	120.52 ± 42.11	114.92 ± 47.26	0.563
Total cholesterol (mg/dL)	172.56 ± 41.50	177.10 ± 41.02	170.70 ± 41.84	0.485
HDL (mg/dL)	42.20 ± 10.29	40.48 ± 9.39	42.90 ± 10.63	0.266
LDL (mg/dL)	98.21 ± 38.62	100.62 ± 32.33	99.23 ± 36.59	0.851
Triglycerides (mg/dL)	154.07 ± 91.85	181.86 ± 111.95	142.72 ± 80.42	0.053
Albumin (g/dL)	4.01 ± 0.31	3.97 ± 0.30	4.03 ± 0.32	0.455
Calcium (mg/dL)	9.01 ± 0.64	9.08 ± 0.66	8.98 ± 0.63	0.483
Phosphorous (mg/dL)	3.93 ± 1.07	3.72 ± 0.56	4.02 ± 1.21	0.094
25(OH)D (ng/dL)	28.67 ± 10.06	29.59 ± 13.61	28.30 ± 8.28	0.637
PTH (pg/ml)	664.84 (7.36- 672.20)	162.6 (7.36- 657.50)	161.7 (36.20- 672.20)	0.470
Creatinine (mg/dL)	5.24 (1.00-6.24)	1.50 (1.00-6.24)	2.00 (1.00- 6.24)	0.001
ACR (mg/g of creatinine)	0.29 (0.04-4.24)	0.19 (0.05-1.41)	0,30 (0.04- 4.24)	0.215
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	35,96 ± 16,01	38,88 ± 12,85	34,76 ± 17,08	0.246
hsCRP (mg/L)	3.32 (0.05-41.12)	5.40 (0.05-29.27)	2.70 (0.05- 41.12)	0.075
LogIL6 (pg/ml)	7.05 (6.15-7.89)	6.96 (6.35-7.81)	7.06 (6.15- 7.89)	0.593
LogIL4 (pg/ml)	6.80 (5.54-7.84)	6.72 (6.15-7.84)	6.84 (5.54- 7.81)	0.071

Data are expressed as the mean ± standard deviation or median (minimum-maximum). t-test, χ^2 , $p < 0.05$. 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; PTH: parathyroid hormone; ACR: albumin/creatinine ratio; eGFR: estimated glomerular filtration rate; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; LogIL: log of interleukin.

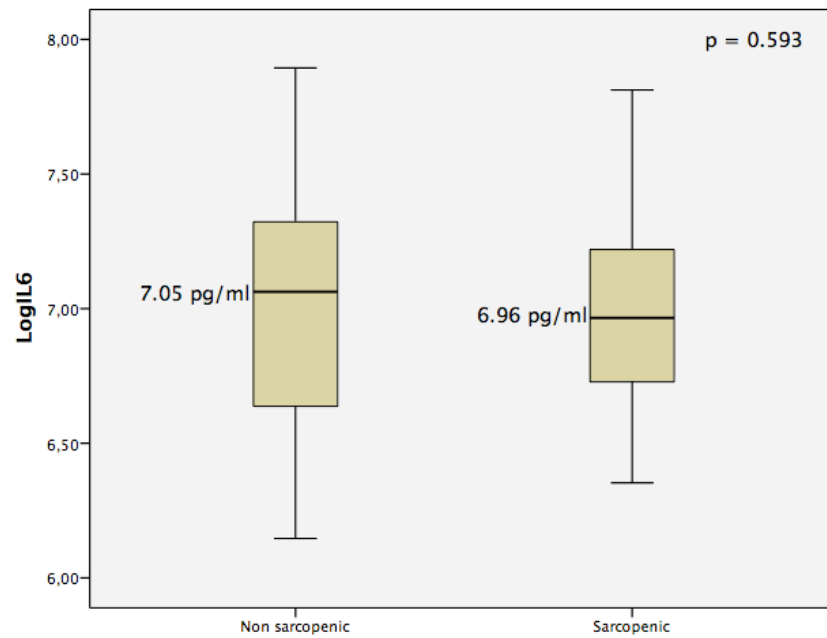
Regarding the inflammatory markers, we observed that patients with sarcopenia showed a trend of higher levels of hsCRP and lower levels of the anti-inflammatory cytokine IL4. However, there was no difference in the levels of IL6 between the groups (**Table 15** and **Figure 6**).

Figure 6 – Boxplot of the levels of high-sensitivity C-reactive protein (A) and log for Interleukin 6 (B) and 4 (C) in patients with and without sarcopenia

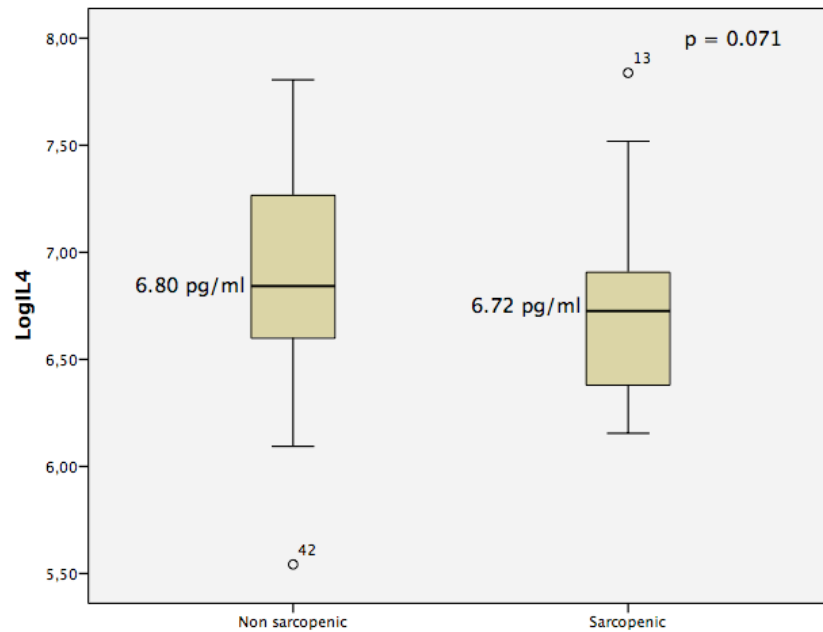
A



B



C

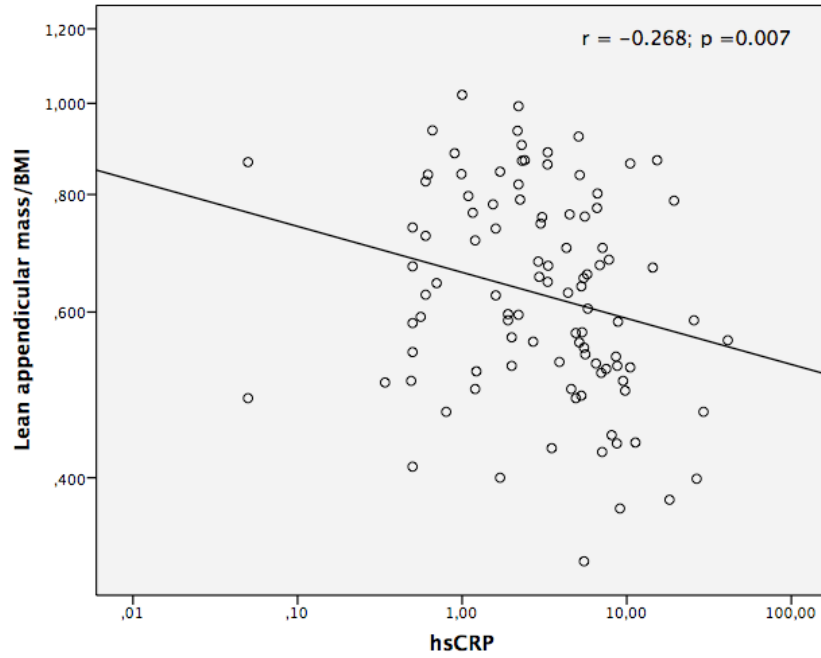


Box-plots are used to present inflammatory marker distributions between groups. Box corners represent the first (lower corner) and third (upper corner) quartiles, and median represented by the line inside boxes. Whiskers represent lower and upper theoretical limits. hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; LogIL: log of interleukin. $p < 0.05$.

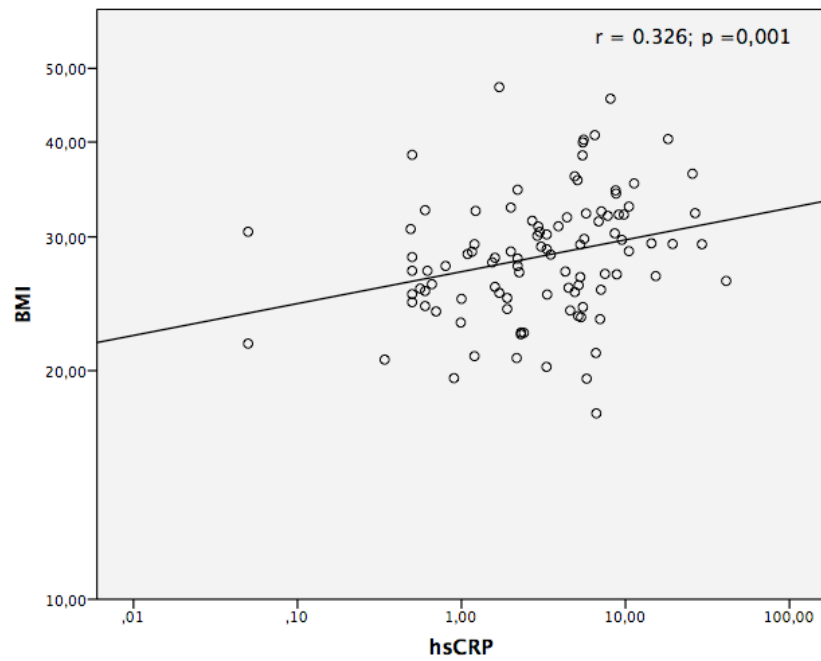
The hsCRP levels were inversely associated with ALM adjusted for BMI ($r = -0.268$, $p = 0.007$), and they were also positively correlated with BMI ($r = 0.326$; $p = 0.001$). IL4 levels showed a positive correlation with walking speed ($r = 0.271$, $p = 0.007$) and lean mass in the lower limbs ($r = 0.233$, $p = 0.022$) (**Figure 7**).

Figure 7 – Scatter plot between high-sensitivity C-reactive protein (Figures A and B) and log for interleukin 4 (Figures C and D) and clinical variables

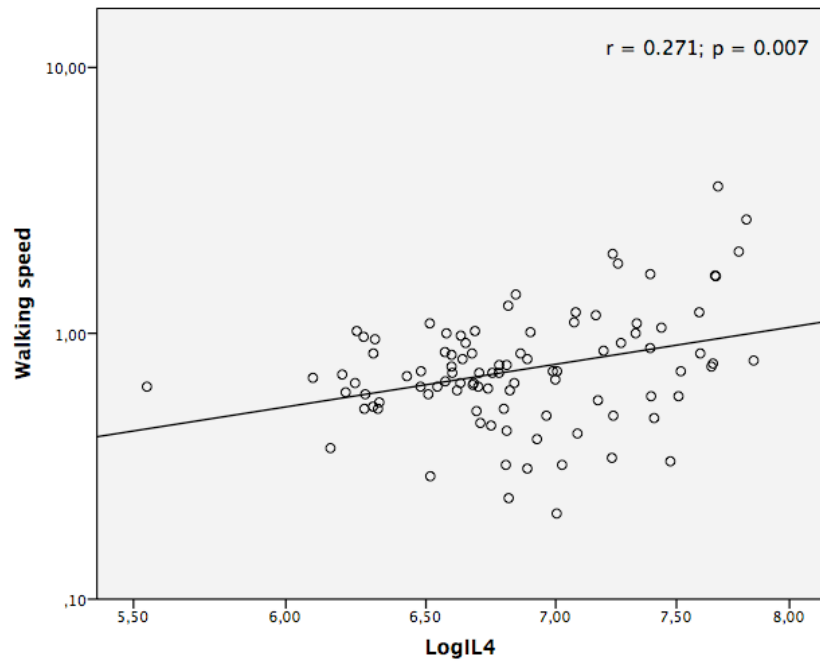
A



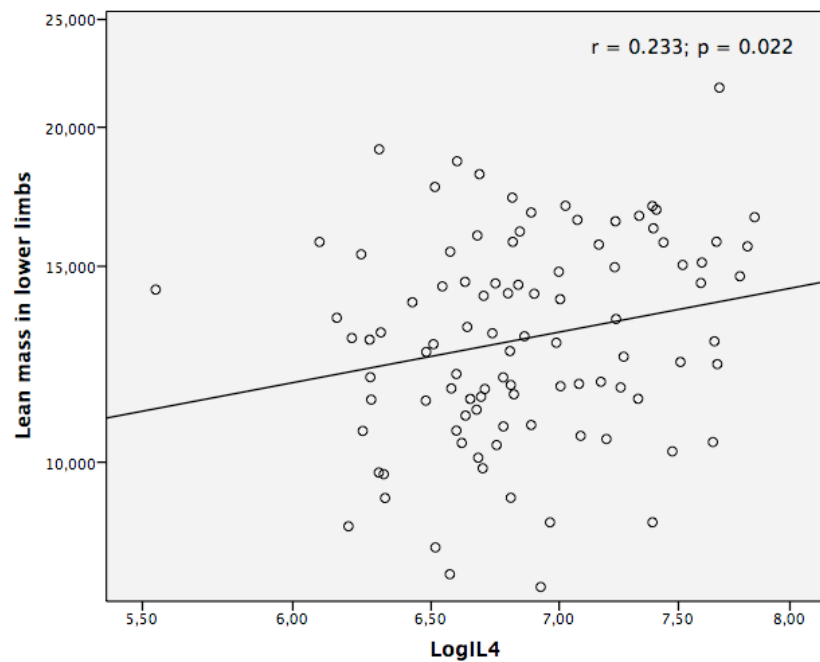
B



C



D



Spearman's correlation coefficient, $p < 0.05$. BMI: body mass index; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; LogIL: log of interleukin.

In the multivariate logistic regression model, after adjusting for age, sex, ADLs (Lawton's scale), walking speed, BMI, functional capacity (SF-36 questionnaire), level of physical activity (Minnesota questionnaire), and estimated glomerular filtration rate, sarcopenia was still significantly correlated with walking speed (odds ratio [OR]: 0.007; 95%

confidence interval [CI]: 0.000–0.212; $p = 0.004$) and BMI (OR: 1.256; 95% CI: 1.088–1.451; $p = 0.002$) (**Table 16**).

Table 16 – Odds ratio for sarcopenia adjusted for confounding variables

Variable	Odds ratio	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Age	1.059	0.975	1.151	0.176
Female	2.329	0.598	9.065	0.223
Activities of daily living	0.908	0.647	1.274	0.577
Walking speed (m/s)	0.007	0.000	0.212	0.004
Body mass index (kg/m ²)	1.256	1.088	1.451	0.002
Functional capacity	0.984	0.964	1.005	0.133
Physical activity	0.570	0.108	3.021	0.509
Glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	1.015	0.956	1.078	0.625

The model included the variables age, sex, activities of daily living index (Lawton's scale), walking speed, body mass index, functional capacity (SF-36 questionnaire), level of physical activity (Minnesota questionnaire) and estimated glomerular filtration rate. $P < 0.05$, R square = 0.567.

DISCUSSION

The main findings of our study were the demonstration that in patients with CKD not yet on dialysis, the prevalence of sarcopenia varied according to the diagnostic criteria used, and the results suggest that the EWGSOP criteria underestimated this prevalence in the studied population. We also observed a relationship between increased prevalence of sarcopenia and worsening of renal function. The inflammatory markers analyzed were associated with sarcopenia and associated clinical variables as well, mainly modifiable factors such as walking speed and BMI.

Sarcopenia, which is characterized by the progressive, age-related loss of muscle mass coupled with a decline in muscle function and physical performance [2], is gaining importance in the academic community because of its unfavorable outcomes. In addition to its association with the aging process, sarcopenia is also associated with chronic diseases, including CKD. In CKD, the majority of the studies on sarcopenia have evaluated hemodialysis patients. However, few studies have investigated the early stages of CKD. The definition of sarcopenia is still not fully established in the literature, and different diagnostic criteria are used in research and clinical practice.

In this study, we aimed to evaluate the prevalence of sarcopenia in patients with CKD not yet on dialysis using two diagnostic criteria. According to the EWGSOP criteria, in which the definition of low muscle mass is adjusted to the squared height, the prevalence of

sarcopenia in the general population is approximately 30% and might reach 50% in individuals aged over 80 [2]. Using these criteria, Pereira et al. reported a prevalence of 5.9% in patients with CKD on conservative treatment [11]. However, the EWGSOP criteria were based on statistical characteristics of the lean mass from the elderly in New Mexico [23], and in this way, as a limitation, they may not be generalized. Furthermore, they lack a relationship to important outcomes such as muscle strength and function. On the other hand, the FNIH criteria were originated from compiled data of multiple cohorts with large representative samples of a wide variety of the elderly community. Han et al., using these criteria, found a prevalence of 7% in the general population, which reached 14.8% when individuals aged over 60 were included. However, in this study only muscle mass was taken into account to characterize sarcopenia [24]. Using the EWGSOP criteria, we observed a prevalence of sarcopenia in our patients with CKD of 11.9%, and, according to the FNIH criteria, the prevalence reached 28.7%, suggesting that the EWGSOP criteria underestimated the prevalence of sarcopenia in patients with CKD not yet on dialysis. The difference observed in the prevalence may be due to the classification of low muscle mass between both criteria. To the best of our knowledge, this study is the first to evaluate sarcopenia using the FNIH criteria in this population of patients.

In our point of view, the criteria proposed by the FNIH are the most appropriate to be used in clinical research not only for being more representative of the general elderly population, but also for being the first criteria that observed an association with walking speed, a clinical outcome directly associated with muscular disability. Sensitivity analysis indicated that obesity influenced the relationship between muscle mass and strength, which suggests that the adjustment of the muscle mass by BMI would be more appropriate [15].

Several studies have reported correlations between the increased prevalence of sarcopenia and worsening kidney function, and there is evidence of an association between sarcopenia and albuminuria [24-26]. Herein, we observed a higher prevalence of sarcopenia among individuals with CKD in stages 3B, 4, and 5. However, this disorder also developed in the early stages of CKD, indicating the need for early diagnosis of sarcopenia in renal patients in order to establish measures to prevent its progression and its related complications. We observed a higher prevalence of proteinuria in patients with sarcopenia, but the increase was not significant.

In our study, CKD patients with sarcopenia had worse physical performance, which was reflected by low walking speed, worse performance in ADLs, less functional capacity, and a higher prevalence of physical inactivity compared with patients without sarcopenia.

Published data have reported an association between sarcopenia and unfavorable outcomes, including physical inactivity, poor functional capacity, increased risk of falls, and death [3,4, 27-29]. In a recent systematic review, Hirai et al. found that sarcopenia and physical inactivity progressed synergistically in patients with CKD and were predictors of mortality in this population [30].

In patients with CKD and obesity, the production of inflammatory mediators by adipose tissue is associated with an increased prevalence of cardiovascular complications and increased mortality [31]. Thus, the association between sarcopenia and obesity, also known as sarcopenic obesity, seems to contribute significantly to the occurrence of unfavorable outcomes in this population, including decreased physical function [30, 32]. As already mentioned, obesity can influence muscle strength, probably due to lipid infiltration in muscle tissues, impairing the incorporation of amino acids and reducing the synthesis of muscle proteins. However, in patients with renal disease on dialysis, a correlation between higher BMI and better survival, which is termed reverse epidemiology, has been reported [33-35]. BMI may underestimate the prevalence of sarcopenia, as this index does not differentiate fat mass from lean muscle mass. Thus, groups with higher BMI include individuals with obesity who maintained muscle mass, which is a better overall health marker. This hypothesis could explain the “protective effects” of obesity in populations with CKD and end-stage renal disease (ESRD) [33,36], meaning that the highest BMI could be related not to fat mass but to the presence of a greater amount of lean mass, which could actually "protect" these patients. Honda et al. observed a higher prevalence of obesity and sarcopenic obesity in patients with ESRD, and after adjusting for confounding variables, elevated BMI was associated with longer survival [31]. Our results showed that sarcopenic patients with CKD had higher BMI values than patients without sarcopenia, and this association persisted after adjustment for confounding variables. In addition, we observed an association between BMI and inflammation. However, this finding may have been influenced by the higher prevalence of physical inactivity among sarcopenic patients. These results indicate the need for further studies to evaluate the occurrence of sarcopenic obesity in patients with CKD to elucidate the paradigm of the beneficial effects of a higher BMI in patients with CKD in renal replacement therapy.

We have shown evidences of the association between sarcopenia and some clinical variables with inflammatory markers. Our results suggested that there was a trend towards higher levels of hsCRP and lower levels of the anti-inflammatory cytokine IL4 in patients with sarcopenia, however, there was no difference in the levels of IL6 between the groups.

We also observed inverse associations between hsCRP levels and peripheral muscle mass. IL4 was positively associated with walking speed and lean mass in the lower limbs. It is well described in the literature that the oxidative stress and increased levels of inflammatory mediators are two possible mechanisms contributing to the pathogenesis of sarcopenia [37]. Increased levels of inflammatory cytokines such as IL6 and TNF- alpha, as well as hsCRP, were associated with sarcopenia in the general population and patients with ESRD [31,38]. Batsis et al. evaluated the prevalence of sarcopenia in the general population and observed an association between ALM adjusted for BMI and hsCRP levels [39]. In a recent systematic review and meta-analysis, Bano et al concluded that sarcopenia seems to be associated with elevated serum CRP levels, but no association was found with IL6 when compared to controls [40]. However, prospective studies with larger sample sizes involving the analysis of various inflammatory mediators will be necessary to elucidate the role of inflammation in sarcopenic CKD patients not yet on dialysis.

Our study has some limitations. The small sample size and cross-sectional nature of this study limited the establishment of a causal relationship between sarcopenia and patients with CKD not yet on dialysis. Furthermore, the evaluation of eGFR using the creatinine based CKD-EPI equation might have been influenced by the muscle consumption associated with sarcopenia. The exclusion criteria were many and very broad, which could have probably lead to a selection bias and to an underestimation of the prevalence of sarcopenia. Finally, considering the regression model, we emphasize that the findings related to walking speed and BMI should be interpreted with caution, since they are variables involved in the sarcopenia classification criteria.

CONCLUSIONS

In summary, sarcopenia was common in patients with CKD not yet on dialysis in this study, particularly during the more advanced stages and the EWGSOP criteria underestimated its prevalence. We observed correlations between inflammatory markers with ALM adjusted by BMI, physical performance and BMI. The association of sarcopenia with modifiable factors highlights the importance of early diagnosis and implementation of therapeutic strategies to minimize adverse outcomes in patients with CKD not yet on dialysis. The prevalence of sarcopenia is expected to increase as the population ages, which calls for the development of prospective studies with larger sample sizes to elucidate the correlation between sarcopenia and CKD.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank the Hiperdia Minas Center in Juiz de Fora, where the study was held and the CAS/HU laboratory, which carried out the laboratory evaluations.

REFERENCES

- 1) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127:990-1.
- 2) Cruz-Jentoft et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
- 3) Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
- 4) Metter EJ et al. Skeletal muscle strength as a predictor of all cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:B359-65.
- 5) Lino VT et al. Handgrip strength and factors associated in poor elderly assisted at a primary care unit in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One.* 2016;10;11(11):e0166373. doi:10.1371/journal.pone.0166373.
- 6) Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):623-7.
- 7) Kim TN et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *Diabetes Care.* 2010;33(7):1497-9.
- 8) Dogan MH et al. Correlations between sarcopenia and hypertensive target organ damage in a Turkish cohort. *Acta Clin Belg.* 2012;67(5):328-32.
- 9) Souza VA et al. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):98-1.
- 10) Kim JK et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr.* 2014;33(1):64-8.
- 11) Pereira RA et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(10):1718-25.
- 12) Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2014;29:1655-65.
- 13) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ et al. Health ABC Study: Higher inflammatory marker level in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:1183-1189.

- 14) Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999;55:1945-51.
- 15) McLean RR, Kiel DP. Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *J Bone Miner Res.* 2015;30(4):588-92.
- 16) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl.1):S1-266.
- 17) Levey AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- 18) Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2016;107(3 Supl. 3):1-82.
- 19) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016.
<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
Accessed 31 october 2016.
- 20) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
- 21) Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras de Reumatologia.* 1998;39(3):143-50.
- 22) Taylor HL et al. A questionnaire for the assessment of leisure-time physical activities. *J Chronic Dis.* 1978;31:745-55.
- 23) Baumgartner RN. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
- 24) Han E et al. Sarcopenia is associated with albuminuria independently of hypertension and diabetes: KNHANES 2008-2011. *Metabolism.* 2016;65(10):1531-40.
- 25) Foley RN et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007;27(3):279-86.
- 26) Moon SJ et al. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea national Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2,3, and V-1,2), 2008-2011. *Plos One.* 2015;17(10):1307-40.
- 27) Lee JS et al. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology.* 2007;53(6):404-10.

- 28) Pillard F et al. Physical activity and sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):449-70.
- 29) Carmeli E, Imam B, Merrick J. The relationship of pre-sarcopenia (low muscle mass) and sarcopenia (loss of muscle strength with functional decline in individuals with intellectual disability). *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):181-5.
- 30) Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon*. 2016;8(3):e37443.
- 31) Honda H et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):633-8.
- 32) Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:28-40.
- 33) Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(12):2079-88.
- 34) Leavey SF et al. Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2386-94.
- 35) Kalantar-Zadeh K et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:991-1001.
- 36) Patel SS. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(1):19-29.
- 37) Derbre F et al. Inactivity-induced oxidative stress: a central role in aged-related sarcopenia? *Eur J Sport Sci*. 2014;14(Suppl 1):S98-108.
- 38) Cesari M et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel cardiovascular Risk factors study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):428-34.
- 39) Batsis JA et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr*. 2016 Apr 7.pii: S0261-5614(16)30020-6.doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.028. [Epub ahead of print]
- 40) Bano G et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006.

8.2 ARTIGO 2

Title: Rectus Femoris Muscle Mass Evaluation by Ultrasound: Facilitating Sarcopenia Diagnosis in Patients with Chronic Kidney Disease Not Yet on Dialysis

8.3 RESULTADOS ADICIONAIS

Título: Obesidade e Obesidade Sarcopênica em Pacientes com Doença Renal Crônica Pré-dialítica: análise de prevalência e fatores associados

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que a sarcopenia, a obesidade e a OS foram prevalentes em pacientes com DRC pré-dialítica, principalmente quando empregados os critérios de definição de sarcopenia do FNIH e de obesidade pelo IMG. A associação da sarcopenia e OS com fatores modificáveis, como IMC, IMG e medidas de obesidade visceral devem alertar sobre a avaliação dessas síndromes na população com DRC para a realização de um diagnóstico precoce e a instituição de medidas terapêuticas na tentativa de minimizar os desfechos desfavoráveis a elas associados.

Além disso, os resultados mostraram que a US foi um método válido para avaliação de massa muscular na DRC pré-dialítica, comparável à TC, permitindo o diagnóstico de sarcopenia por um método portátil, de fácil realização e baixo custo. A prevalência de sarcopenia utilizando-se as medidas do reto femoral pela US foi semelhante à prevalência observada com o emprego dos critérios do EWGSOP, apontando para a necessidade de mais estudos prospectivos, incluindo um maior número de participantes, na tentativa de melhor elucidar a associação entre sarcopenia e DRC.

REFERÊNCIAS

- ABADIR, P. M. et al. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.108, n.36, p.14849-54, 2011.
- ABE, T. et al. Influence of severe sarcopenia on cardiovascular risk factors in nonobese men. **Met Syndr Relat Disord**, v.10, n.6, p.407-12, 2012.
- ADAMCZAK, M.; WIECEK, A. The adipose tissue as an endocrine organ. **Semin Nephrol**, v.33, n.1, p.2-13, 2013.
- ALLEY, D. E. et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.69, n.5, p.559-66, 2014.
- ALLMAN, P. M. et al. Energy supplementation and the nutritional status of hemodialysis patients. **Am J of Clin Nutr**, v.51, n.4, p.558-562, 1990.
- AL SNIH, S. et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. **Aging Clin Exp**, v.16, n.6, p.481-6, 2004.
- AMATO, M. C; GUARNOTTA, V.; GIORDANO, C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. **J Endocrinol Invest**, v.36, n.7, p.537-43, 2013.
- AOQUI, C. et al. Increased visceral adiposity is associated with coronary artery calcification in male patients with chronic kidney disease. **Eur J Clin Nutr**, v.67, n.6, p.610-4, 2013.
- ARAÚJO, I. C. et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. **J Ren Nutr**, v.16, n.1, p.27-35, 2006.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4.ed. São Paulo: ABESO, 2016.
- BAILEY, J. L. et al. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. **J Am Soc Nephrol**, v.17, n.5, p.1388-94, 2006.
- BAILEY, J. L.; WANG, X.; ENGLAND, B. K. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent Ubiquitin-proteasome pathway. **J Clin Invest**, v.97, n.6, p.1447-53, 1996.
- BANO, G. et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v.96, p.10-5, 2017.
- BASSEY, E. J.; SHORT, A. H. A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v.60, n.5, p.385-90, 1990.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. **Rev Assoc Med Bras**, v.56, n.2, p.248-53, Mar-Apr. 2010.

BATSIS, J. A. et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. **Clin Nutr**, v.35, n.6, p.1472-83, 2016.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol**, v.147, n.8, p.755-63, 1998.

BAUMGARTNER, R. N. Body composition in healthy aging. **Ann N Y Acad Sci**, v.904, n.5, p.437-48, 2000.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. **Obes Res**, v.12, n.12, p.1995-2004, 2004.

BEAN, J. F. et al. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? **Arch Phys Med Rehabil**, v.88, n.5, p.604-9, 2007. 98.

BEAN, J. F. et al. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. **J Am Geriatr Soc**, v. 50, n. 3, p. 461-7, 2002.

BHASIN, S. et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, n.2, p.407-13, 1997.

BIAVO, B. M. et al. Nutritional and epidemiological aspects of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis from Brazil, 2010. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 3, p. 206-15, 2012.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v.8, n.1, p.307-10, 1986.

BOONEN, S. et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.4, p.1593-99, 2002.

BORKAN, G. A. et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. **Am J Clin Nutr**, v.36, n.1, p.172-7, 1982.

BORST, S. E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. **Age Ageing**, v.33, n.6, p.548-55, 2004.

BOYKO, E. J. et al. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. **Diabetes Care**, v.23, n.4, p.465-71, 2000.

BRADLEY, L.; YAWORSKY, P. J.; WALSH, F. S. Myostatin as a therapeutic target for musculoskeletal disease. **Cell Mol Life Sci**, v.65, n.14, p.2119-24, 2008.

BRODSKY, I. G.; BALAGOPAL, P.; NAIR, K. S. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men – a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, n.10, p.3469-75, 1996.

BROWN, M. et al. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.55, n.6, p.M350-5, 2000.

BUDUI, S. L.; ROSSI, A. P. The pathogenetic bases of sarcopenia. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v.12, n.2, p.22-6, 2015.

BURKS, T. N. et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. **Sci Transl Med**, v.3, n.82, p.82ra37, 2011.

CABRAL, A. F. et al. Physical activity questionnaires do not accurately estimate fitness in older women. **J Aging Phys Act**, v.9, p.1-21, 2017 doi: 10.1123/japa.2016-0204.

CAGLAR, K. et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. **Kidney Int**, v.262, n.3, p.1054-9, 2002.

CALLAHAN, D. et al. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. **Aging Clin Exp Res**, v.19, n.3, p.194-9, 2007.

CANOY, D. et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. **Circulation**, v.116, n.25, p.2933-43, 2007.

CAO, L.; MORLEY, J. E. Sarcopenia is recognized as an independent condition by the International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. **J Am Med Dir Assoc**, v.17, n.8, p.675-7, 2016.

CARRERO, J. J. et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.90, n.1, p.53-66, 2016.

CARRERO, J. J. et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). **J Ren Nutr**, v.23, n.2, p.77-90, 2013.

CARRERO, J. J. et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. **Am J Clin Nutr**, v.85, n.3, p.695-701, 2007.

CASTANEDA, C. et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, v.43, n.4, p.607-16, 2004.

CAWTHON, P. M. et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.69, n.5, p.567-75, 2014.

CEDERHOLM, T. E. et al. Toward a definition of sarcopenia. **Clin Geriatr Med**, v.27, n.3, p.341-53, 2011.

CESARI, M. et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. **Am J Clin Nutr**, v.83, n.5, p.1142-8, 2006.

CESARI, M. et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. **J Am Geriatr Soc**, v.57, n.2, p.251-9, 2009.

CHANG, Y. T. et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 11, p. 3588-95, 2011.

CHEN, H. I.; KUO, C. S. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. **J Appl Physiol**, v.66, n.2, p.943-8, 1989.

CHIEN, M. Y.; HUANG, T. Y.; WU, Y. T. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. **J Am Geriatr Soc**, v.56, n.9, p.1710-5, 2008.

CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.39, n.2, p. 243-53, 2010.

CHUNG, H. I. et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. **Ageing Res Ver**, v.8, n.1, p.18-30, 2009.

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. **Rev Bras de Reumatologia**, v.39, n.3, p.143-50, 1998.

CLARK, B. C.; MANINI, T. M. Sarcopenia, dynapenia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.63, n.8, p.829-34, 2008.

COHN, R. D. et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. **Nat Med**, v.13, n.2, p.204-10, 2007.

CREE, M. G. et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.89, n.8, p.3864-71, 2004.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v.39, n.4, p.412-23, 2010.

CUPPARI, L. Diagnosis of obesity in chronic kidney disease: BMI or body fat? **Nephrol Dial Transplant**, v.28, Suppl.4, p.119-21, 2013.

DAM, T. T. et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.69, n.5, p.584-90, 2014.

DELMONICO, M. J. et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. **J Am Geriatr Soc**, v. 55, n. 5, p. 769-74, 2007.

- DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, v.444, n.7121, p.881-7, 2006.
- DESPRES, J. P. et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis**, v.10, n.4, p.497-511, 1990.
- DIESEL, W. et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. **Am J Kidney Dis**, v.22, n.5, p.677-84, 1993.
- DING, H. et al. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. **J Clin Invest**, v.97, n.4, p.1064-75, 1996.
- DING, J. et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. **Am J Clin Nutr**, v.85, n.2, p.405-10, 2007.
- DOGAN, M. H. et al. Correlations between sarcopenia and hipertensive target organ damage in a Turkish cohort. **Acta Clin Belg**, v.67, n.5, p.328-32, 2012.
- DOMANSKI, M.; CIECHANOWSKI, K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. **J Aging Res**, 2012:754739. Doi:10.1155/2012/754739. Epub 2012.
- DOMICIANO, D. S. et al. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Osteoporos Int**, v.24, n.2, p.595-603, 2013.
- DOSHI, M. et al. Examining the robustness of the obesity paradox in maintenance hemodialysis patients: a marginal structural model analysis. **Nephrol Dial Transplant**, v.31, n.8, p.1310-9, 2016.
- DREY, M. et al. C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. **Exp Gerontol**, v.48, n.1, p.76-80, 2013.
- DU, J. et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. **J Clin Invest**, v.113, n.1, p.115-23, 2004.
- ECKARDT, K. U. et al. 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.915-20, Jun. 2009.
- EDWARDS, R. H. et al. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. **Clin Sci Mol Med**, v.52, n.3, p.283-90, 1977.
- ENOKI, Y. et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, 2017 Jun 12. doi: 10.1002/jcsm.12202.

EVANS, W. J. et al. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 63, n. 2, p. 160-4, 2009.

FAHAL, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. **Nephrol Dial Transplant**, v.29, n.9, p.1655-65, 2014.

FAHAL, I. H. et al. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.12, n.1, p.119-27, 1997.

FARB, M. G.; GOKCE, N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. **Horm Mol Biol Clin Investig**, v.21, n.2, p.125-36, 2015.

FEIRING, D. C.; ELLENBECKER, T. S.; DERSCHEID, G. L. Test–retest reliability of the biodex isokinetic dynamometer. **J Orthop Sports Phys Ther**, v.11, n.7, p.298-300, 1990.

FERRUCCI, L. et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. **J Am Geriatr Soc**, v.52, n.4, p.625-34. 2004.

FIELDING, R. A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults: current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**, v.12, n.4, p.249-56, 2011.

FIGUEIREDO, C. P. et al. Prevalence of sarcopenia and associated risk factors by two diagnostic criteria in community-dwelling older men: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Osteoporos Int**, v.25, n.2, p.589-96, 2014.

FLEGAL, K. M. et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. **J Am Med Assoc**, v.293, n.15, p.1861-7, 2005.

FLISER, D. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. **Kidney Int**, v.53, n.5, p.1343-7, 1998.

FOLDVARI, M. et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.55, n.4, p.M192-9, 2000.

FOLEY, R. N. et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. **Am J Nephrol**, v.27, n.3, p.279-86, 2007.

FOUQUE, D. et al. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, n.9, p. 2902-10, 2008.

FRISOLI, A. et al. The Effect of Nandrolone Decanoate on Bone Mineral Density, Muscle Mass, and Hemoglobin Levels in Elderly Women With Osteoporosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Journal of Gerontology**, v. 0A, p.648-53, 2005.

FRISOLI, A. et al. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: Results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. **Bone**, v.1, n.48, p.952-7, 2011.

FRONTERA, W. R. et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. **J Appl Physiol**, v.64, n.3, p.1038-44, 1988.

FUH, V. L.; BACH, M. A. Growth hormone secretagogues: mechanism of action and use in aging. **Growth Horm IGF Res**, v.8, n.1, p.13-20, 1998.

GALLAGHER, D. et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **Am J Clin Nutr**, v.72, n.3, p.694-701, 2000a.

GALLAGHER, D. et al. Sarcopenia and weight stability mask in elderly men and women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.269, n.2, p.E366-75, 2000b.

GAO, W. et al. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. **Endocrinology**, v.146, n.11, p.4887-97, 2005.

GARNEATA, L. et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. **J Am Soc Nephrol**, v.27, n.7, p.2164-76, 2016.

GILSON, H. et al. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.297, n.1, p.E157-64, 2009.

GIOVANNINI, S. et al. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. **Mech Ageing Dev**, v.129, n.10, p.593-601, 2008.

GIRGIS, C. M. et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. **Endocr Rev**, v.34, n.1, p.33-83, 2013.

GOODPASTER, B. H. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, aging and body composition study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.61, n.10, p.1059-64, 2006.

GRACIA-IGUACEL, C. et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. **Nephrol Dial Transplant**, v.28, Suppl.4, p.iv175-181, 2013.

GRODSTEIN, G. P.; BLUMENKRANTZ, M. J.; KOPPLE, J. D. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia. **Am J Clin Nutr**, v.33, n.7, p.1411-6, 1980.

GURALNIK, J. M. et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. **J Gerontol**, v.49, n.2, p.M85-94, 1994.

HAIDET, A. M. et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.105, n.11, p.4318-22, 2008.

- HAMILTON, B. Vitamin D and human skeletal muscle. **Scand J Med Sci Sports**, v.20, n.2, p.182-90, 2010.
- HARTMANN, A. et al. Reproducibility of an isokinetic strength-testing protocol of the knee and ankle in older adults. **Gerontology**, v.55, n.3, p.259-68, 2009.
- HAYASHI, T. et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. **Ann Intern Med**, v.140, n.12, p.992-1000, 2004.
- HIROSHIGE, K. et al. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v.16, n.9, p.1856-62, 2001.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v.357, n.3, p.266-81, 2007.
- HONDA, H. et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. **Am J Clin Nutr**, v.86, n.3, p.633-8, 2007.
- HOOGEVEEN, E. K. et al. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.7, n.2, p.280-8, 2012.
- HOSTETTER, T. H. et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. **Kidney Int**, v.30, n.4, p.509-17, 1986.
- HOUSTON, D. K. et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. **Am J Clin Nutr**, v.87, n.1, p.150-5, 2008.
- HUGHES, V. A. et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. **Am J Clin Nutr**, v.80, n.2, p.475-82, 2004.
- HUNG, R. et al. Differences in prevalence of muscle wasting in patients receiving peritoneal dialysis per dual-energy x-ray absorptiometry due to variation in guideline definitions of sarcopenia. **Nutr Clin Pract**, v. 32, n. 4, p. 539-44, 2017.
- IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obes Ver**, v.11, n.1, p.11-18, 2010.
- ISOYAMA, N. et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 9, n. 10, p. 1720-8, 2014.
- JANSSEN, I. et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. **J Am Geriatr Soc**, v.52, n.1, p.80-5, 2004.
- JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women. **Am J Epidemiol**, v.159, n.4, p.413-21, 2004.
- JANSSEN, I. et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol**, v.89, n.2, p.465-71, 2000.

- JO, E. et al. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. **Ageing Clin Exp Res**, v.24, n.5, p.412-22, 2012.
- JOHANSEN, K. L.; LEE, C. Body composition in chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.24, n.3, p.268-75, 2015.
- JOHANSEN, K.L. Obesity and body composition for transplant wait-list candidacy: challenging or maintaining the BMI limits? **J Renal Nutr**, v.23, n.3, p.207-9, 2013.
- JOHANSEN, K. L. et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. **Kidney Int**, v.63, n.1, p.291-7, 2003.
- JÜPPNER, H. Phosphate and FGF-23. **Kidney Int**, Suppl; n.121, p.S24–S27, 2011.
- KAIZU, Y. et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v.42, n.2, p.295-302, 2003.
- KALANTAR-ZADEH, K.; FOUQUE, D. Nutritional management of chronic kidney disease. **N Engl J Med**, n.377, p.1765-76, 2017.
- KALANTAR-ZADEH, K. et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. **Kidney Int Rep**, v.2, n.2, p.271-81, 2017.
- KALANTAR-ZADEH, K. et al. Malnutrition- inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. **Am J Kidney Dis**, v.42, n.5, p.864-81, 2003.
- KAMIMURA, M. A. et al. Visceral obesity assessed by computed tomography predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.23, n.9, p.891-7, 2013.
- KANG, S. H. et al. Limb/trunk lean mass ratio as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. **J Renal Nutr**, v.23, n.4, p.315-23, 2013.
- KATO, A. et al. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.26, n.6, p.1967-76, 2011.
- KAUL, S. et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Quantification of Visceral Fat. **Obesity**, v.20, n.6, p.1313-8, 2012.
- KAUTZKY-WILLER, A. et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. **Kidney Int**, v.47, n.1, p.200-6, 1995.
- KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int Supplements**, v.3, n.1, p.5-14, 2013.
- KDIGO (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. **Am J Kidney Dis**, v.39, n.2, Suppl.1, p.S1-266, Feb. 2002.

KELLY, T. L. et al. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. **PLoSOne**, v.15, n.9, p.e7038, 2009.

KIM, J. K. et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. **Clin Nutr**, v.33, n.1, p.64-8, 2014.

KIM, J. K.; DAVENPORT, P.; SAPIENZA, C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. **Arch Gerontol Geriatr**, v.48, n.3, p.361-6, 2009.

KIM, T. N. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). **Diabetes Care**, v.33, n.7, p.1497-99, 2010.

KRAMER, H. J. et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. **J Am Soc Nephrol**, v.17, n.5, p.1453-9, 2006.

KUHLMANN, M. K.; SCHMIDT, F.; KOHLER, H. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. **Miner Electrolyte Metabol**, v.25, n.4-6, p.306-10, 1999.

KUK, J. L. et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. **Obesity**, v.14, n.2, p.336-41, 2006.

KVIST, H. et al. Total and visceral adipose tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. **Am J Clin Nutr**, v.48, n.6, p.1351-61, 1988.

LAMARCA, F. et al. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. **J Nutr Health Aging**, v. 18, n. 7, p. 710-7, 2014.

LANG, T. et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporos Int**, v.21, n.4, p.543-59, 2010.

LAURENTANI, F. et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. **J Appl Physiol**, v. 95, n. 5, p. 1851-60, 2003.

LAWTON, M. P.; BRODY, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontologist**, v.9, n.3, p.179-86, 1969.

LEAVEY, S. F.; WEITZEL, W. F. Endocrine abnormalities in chronic renal failure. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.31, n.1, p.107-19, 2002.

LEE, S. J.; MCPHERRON, A. C. Regulation of myostatin activity and muscle growth. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.98, n.16, p.9306-11, 2001.

LEON, J. B. et al. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. **Am J Kidney Dis**, v.48, n.1, p.28-36, 2006.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v.150, n.9, p.604-12, 2009.

LIM, K. I. et al. The association between the ratio of visceral fat to thigh muscle area and metabolic syndrome: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). **Clinical Endocrinology**, v. 73, n. 5, p. 588-94, 2010.

LU, J. L. et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. **J Am Soc Nephrol**, v.25, n.9, p.2088-96, 2014.

LUSTOSA L. P. et al. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. **Geriatrics & Gerontologia**, v.5, n.2, p.57-65, 2011.

LUTZ, C. T.; QUINN, L. S. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immunosenescence in aging: Altered cytokine levels as a common mechanism. **Aging**, v.4, n.8. p.535-46, 2012.

MACDONALD, J. H. et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. **Nephron Clin Pract**, v.106, n.3, p.c125-35, 2007.

MADURO, I. P. et al. Red meat snacks for chronic hemodialysis patients: effect on inflammatory activity (a pilot study). **Ren Fail**, v.35, n.6, p.830-4, 2013.

MAHESH, S.; KASKEL, F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, v.23, n.1, p.41-8, 2008.

MAK, R. H. et al. Wasting in chronic kidney disease. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v.2, n.1, p.9-25, 2011.

MALACHIAS, M. V. B. et al. Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.107, n.3, Supl.3, p.1-82, 2016.

MALAFARINA, V. et al. Effectiveness of Nutritional Supplementation on Muscle Mass in Treatment of Sarcopenia in Old Age: A Systematic Review. **J Am Med Dir Assoc**, v.14, n.1, p.10-7, 2013.

MARTY, E. et al. A review of sarcopenia: enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. **Bone**, v. 105, p. 276-86, 2017.

MASON, C. et al. Influence of diet, exercise and serum vitamin D on sarcopenia. **Med Sci Sports Exerc**, Epub ahead of print, DOI: 10.1249/MSS.0b013e31827aa3fa, 2012.

MATHIAS, S.; NAYAK, U. S.; ISAACS, B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. **Arch Phys Med Rehabil**, v.67, n.6, p.387-9, 1986.

MCLEAN, R. R., KIEL, D. P. Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. **J Bone Miner Res**, v.30, n.4, p.588-92, 2015.

- MCLEAN, R. R. et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.69, n.5, p.576-83, 2014.
- MCINTYRE, C. W. et al. 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.2210-6, 2006.
- MEDICINE Io. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids**. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- MILANO, A. M. et al. Energy supplementation in chronic hemodialysis patients with moderate and severe malnutrition. **J Ren Nutr**, v.8, n.4, p.212-7, 1998.
- MILECH, A. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- MISRA, A.; VIKRAM, N. K. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. **Nutrition**, v.19, n.5, p.457-66, 2003.
- MITCH, W. E.; GOLDBERG, A. L. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway. **N Engl J Med**, v.335, n.25, p.897-905, 1996.
- MIYAMOTO, T. et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.6, n.5, p.1001-8, 2011.
- MOLINA, P. et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Jul 3. doi: 10.1002/jcsm.12218, 2017 [Epub ahead of print].
- MOORTHI, R. N.; AVIN, K. G. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hyperten**, v.26, n.3, p.219-28, 2017.
- MORANNE, O. et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. **J Am Soc Nephrol**, v.20, n.1, p.164-71, 2009.
- MORLEY, J. E. et al. Frailty and the aging male. **Aging Male**, v. 8, n. 3-4, p. 135-40, 2005.
- MORLEY, J. E. et al. Sarcopenia. **J Lab Clin Med**, v.137, n.4, p.231-43, 2001.
- MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clin Nutr**, v.29, n.2, p.154-9, 2010.
- NEWMAN, A. B. et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 11, p. 1602-9, 2003.

- NEWMAN, A. B. et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. **Am J Clin Nutr**, v.82, n.4, p.872-8, 2005.
- NOORI, N. et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 12, p. 2258-68, 2010.
- OGDEN, C. L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. **JAMA**, v.295, n.13, p.1549-55, 2006.
- O'HARE, A. M. et al. Age affects outcomes in Chronic Kidney Disease. **J Am Soc Nephrol**, v.18, n.10, p.2758-65, Oct. 2007.
- PAHOR, M.; MANIMI, T.; CESARI, M. Sarcopenia: clinical evaluation, biologic markers and other evaluation tools. **J Nutr Health Aging**, v. 13, n. 8, p. 724-8, 2009.
- PATEL, H. P. et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). **Age Aging**, v.42, n.3, p.378-84, 2013.
- PATEL, M. G.; KITCHEN, S.; MILIGAN, P. J. The effect of dietary supplements on the nPCR in stable hemodialysis patients. **J Renal Nutr**, v.10, n.2, p.69-75, 2000.
- PHILLIPS, S. K. et al. Muscle strength changes during the menstrual cycle in adductor pollicis. **J Pathol**, v.496, n.2, p.551-7, 1993.
- PIELOCH, D. et al. Morbid obesity is not an independent predictor of graft failure or patient mortality after kidney transplantation. **J Renal Nutr**, v.24, n.1, p.50-7, 2014.
- PIRATELLI, C. M.; TELAROLLI JUNIOR, R. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. **Sao Paulo Med J**, v.130, n.6, p.392-7, 2012.
- POSTORINO, M. et al. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.15, p.1265-72, 2009.
- PRADO, C. M. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **Lancet Oncol**, v.9, n.7, p.629-35, 2008.
- PRENTICE, A. M., JEBB, S. A. Beyond body mass index. **Obes Ver**, v.2, n.3, p.141-7, 2001.
- PROCTOR, D. N. et al. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. **Am J Physiol**, v.277, n.3, p.E489-95, 1999.
- QUINN, L. S. et al. Serum and muscle interleukin-15 levels decrease in aging mice: correlation with declines in soluble interleukin-15 receptor alpha expression. **Exp Gerontol**, v.45, n.2, p.106-12, 2010.
- REEVES, N. D.; MAGANARIS, C. N.; NARICI, M. V. Ultrasonographic assessment of human skeletal muscle size. **Eur J Appl Physiol**, v.91, n.1, p.116-8, 2004.

ROBINSON, S. M. et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? **Clin Nutr**, 2017 Aug 24. pii: S0261-5614(17)30299-6. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.016. [Epub ahead of print]

ROLLAND, Y. et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'Osteoporose) Study. **Am J Clin Nutr**, v.89, n.6, p.1895-900, 2009.

ROLLAND, Y. et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 8, p. 1120-4, 2003.

RONTI, T.; LUPATTELLI, G.; MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. **Clin Endocrinol**, v.64, n.4, p.355-65, 2006.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **J Nutr**, v.127, s.5, p.990-1, 1997.

ROSENBERG, I. H. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. **Am J Clin Nutr**, n.50, p.1231-3, 1989.

ROSENBERGER, J. et al. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. **J Renal Nutr**, v. 24, n. 3, p. 172-6, 2014.

ROSHANRAVAN, B. et al. Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 69, n. 2, p. 837-52, 2017.

ROUBENOFF, R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. **Obes Res**, v.12, n.6, p.887-8, 2004.

ROZENTRYT, P. et al. The effects of a high-caloric protein- rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v.1, n.1, p.35-42, 2010.

SÄLLSTRÖM, J. et al. High-protein-induced glomerular hyperfiltration is independent of the tubuloglomerular feedback mechanism and nitric oxide synthases. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.299, n.5, p.1263-8, 2010.

SANADA, K. et al. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. **Eur J Appl Physiol**, v.96, n.1, p.24-31, 2006.

SATO, Y. et al. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. **Cerebrovasc Dis**, v.20, n.3, p.187-92, 2005.

SCHAAP, L. A. et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. **Am J Med**, v.119, n.6, p.517-26, 2006.

SCOGNAMIGLIO, R. et al. Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. **Gerontology**, v.51, n.5, p.302-8, 2005.

SESSO, R. C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J Bras Nefrol**, v.38, n.1, p.54-61, 2016.

SEYMOUR, J. M. et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. **Thorax**, v.64, n.5, p.418-23, 2009.

SHARMA, D.; HAWKINS, M.; ABRAMOWITZ, M. K. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.5, n.9, p.2079-88, 2014.

SONG, Y. H. et al. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. **J Clin Invest**, v.115, n.2, p.451-8, 2005.

SONG, M. Y. et al. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. **Am J Clin Nutr**, v.79, n.5, p.874-80, 2004.

SOUZA, V. A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease. **Braz J Nephrol**, v.37, n.1, p.98-105, 2015.

SOUZA, V. A. de et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: analysis of the prevalence and associated factors. **Plos One**, v.12, n.4:e0176230, 2017.

SRIKANTHAN, P.; HEVENER, A. L.; KARLAMANGLA, A. L. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **PloS One**, v.5, n.5, p.e10805, 2010.

STEIN, A. et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. **Kidney Int**, v.52, n.4, p.1089-95, 1997.

STENVINKEL, P. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. **Kidney Int**, v.55, n.5, p.1899-911, 1999.

STENVINKEL, P.; ALVESTRAND, A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. **Semin Dial**, v.15, n.5, p.329-37, 2002.

STORER, T. W. et al. Endurance exercise training during hemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance hemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.20, n.7, p.1429-37, 2005.

STUDENSKY, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.69, n.5, p.547-58, 2014.

STUDENSKY, S. A. et al. Gait speed and survival in older adults. **JAMA**, v.305, n.1, p.50-8, 2011.

- SUN, D. F.; CHEN, Y.; RABKIN, R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. **Kidney Int**, v.70, n.3, p.377-9, 2006.
- SUNDELL, M. B. et al. Oral protein supplementation alone improves anabolism in a dose-dependent manner in chronic hemodialysis patients. **J Ren Nutr**, v.19, n.5, p.412-21, 2009.
- SUZUKI, T.; BEAN, J. F.; FIELDING, R. A. Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community-dwelling older women. **J Am Geriatr Soc**, v. 49, n. 9, p. 1161-7, 2001.
- THOMAES, T. et al. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. **BMC Med Imaging**, v.2, p.12-7, 2012.
- THOMAS, D. R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. **Clin Nutr**, v.26, n.4, p.389-99, 2007.
- TOBIN, J. F.; CELESTE, A. J. Myostatin, a negative regulator of muscle mass: implications for muscle degenerative diseases. **Curr Opin Pharmacol**, v.5, n.3, p.328-32, 2005.
- TONELLI, M. et al. Proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. **Ann Int Med**, v.154, n.1, p.12-21, 2011.
- TOVAR-PALACIO, C. et al. Proinflammatory gene expression and renal lipogenesis are modulated by dietary protein content in obese Zucker fa/fa rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.300, n.1, p.263-71, 2011.
- UREÑA-TORRES, P. et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. **Am J Kidney Dis**, v.58, n.4, p.544-53, 2011.
- VAN KAN, G. A. Epidemiology and consequences of sarcopenia. **J Nutr Health Aging**, v.13, n.8, p.708-12, 2009.
- VAN KAN, G. A.; HOULES, M.; VELLAS, B. Identifying sarcopenia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 15, n. 5, p. 436-41, 2012.
- VIGITEL BRASIL 2016. **Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão**. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/vigitel.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2017.
- VISSER, M. 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**, v.60, n.3, p.324-33, 2005.
- VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **J Gerontol Med Sci**, v.57A, n.5, p.M326-32, 2002a.

VISSER, M. et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. **J Am Geriatr Soc**, v.50, n.5, p.897-904, 2002b.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr Ver**, v.21, n.6, p.697-738, 2000.

WALLIMANN, T.; RIEK, U.; MÖDDEL, M. Intradialytic creatine supplementation: A scientific rationale for improving the health and quality of life of dialysis patients. **Medical Hypotheses**, v.99, p.1-14, 2017.

WALRAND, S. et al. Physiopathological mechanisms of sarcopenia. **Clin Geriatr Med**, v.27, n.3, p.365-85, 2011.

WALSH, F. S.; CELESTE, A. J. Myostatin: a modulator of skeletal- muscle stem cells. **Biochem Soc Trans**, v.33, n.6, p.1513-17, 2005.

WALSTON, J. D. Sarcopenia in older adults. **Curr Opin Rheumatol**, v.24, n.6, p.623-7, 2012.

WANG, C. et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.3469-75, 2000.

WANG, X. H. et al. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. **Kidney Int**, v.76, n.7, p.751-9, 2009.

WANG, X. et al. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. **Endocrinology**, v.147, n.9, p.4160-8, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Report of a World Health Organization Consultation**. Geneva: World Health Organization, 2000. p.256. WHO Obesity Technical Report Series, n.284.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. World Health Organization; Geneva: 1995. Contract No.: WHO technical report series 854.

WIELOPOLSKI, L. et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. **J Appl Physiol**, v.101, n.3, p.945-9, 2006.

WIERNAN, M. E. et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.99, n.10, p.3489-510, 2014.

WOLFE, R. R.; MILLER, S. L.; MILLER, K. B. Optimal protein intake in the elderly. **Clin Nutr**, v.27, n.5, p.675-84, 2008.

WORKENEH, B. T.; MITCH, W. E. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. **Am J Clin Nutr**, v.91, n.4, p.1128S-32, 2010.

WORKENEH, B. T. et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. **J Am Soc Nephrol**, v.17, n.11, p.3233-9, 2006.

WRONE, E. M. et al. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis**, v.41, n.3, p.580-7, 2003.

YUSUF, S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. **Lancet**, v.366, n.9497, p.1640-9, 2005.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v.364, n.9438, p.937-52, 2004.

ZAMBOINI, M. et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. **Int J Obes**, v.29, n.9, p.1011-29, 2005.

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação e tratamento da sarcopenia em usuários do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora.

Pesquisador: Viviane Angelina de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15948113.8.0000.5133

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 338.459

Data da Relatoria: 24/06/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado de forma clara e consistente em termos científicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos claros e relevantes para a saúde do idoso e seus cuidados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios se sobrepõem aos riscos, mas há riscos e não são mínimos, pois os idosos, além de realizarem exames, inclusive com irradiação, TC, farão atividade física para ganho de massa muscular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de cunho exploratório que visa conhecer os dados sobre sarcopenia associada a doenças crônicas no, avaliação de novo método para conhecimento da massa muscular, US, não invasivo e de fácil utilização, e ainda se propõe a cuidar dos sarcopênicos com trabalho físico para aumento da massa muscular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de forma satisfatória.

Recomendações:

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética
Bairro: Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 338.459

Não há. Já foram cumpridas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 22 de Julho de 2013

Assinador por:
Gisele Aparecida Fófano
(Coordenador)

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética
Bairro: Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufff.edu.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS, PESQUISAS E TRATAMENTO EM NEFROLOGIA (NIEPEN)

Pesquisador Responsável: Viviane Angelina de Souza

Endereço: Rua Padre Café, 472/801, São Mateus

CEP: 36016-450 – Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 99991-9523

E-mail: viviane.angelina@uol.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Avaliação e Tratamento da Sarcopenia em Usuários do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora”. Neste estudo pretendemos avaliar a prevalência de sarcopenia em usuários do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora, comparar a avaliação da massa muscular realizada por tomografia computadorizada e ultrassom e avaliar a influência do tratamento com a realização de exercícios físicos nos pacientes com sarcopenia.

O motivo que nos leva a estudar este tema é que a sarcopenia, ou seja, redução da quantidade de massa muscular, força e função musculares ocorre com muita frequência em pessoas idosas saudáveis, mas também em indivíduos que têm o diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Doença Renal Crônica. A pessoa que tem o diagnóstico de sarcopenia tem maior chance de apresentar limitações para desempenhar suas atividades diárias, dificuldade para andar, risco aumentado para quedas, ocorrência de fraturas e, inclusive, morte. Para o diagnóstico da sarcopenia, é importante avaliar a quantidade de massa muscular, o que pode ser feito através de alguns exames, como a tomografia computadorizada, a densitometria e o ultrassom. Em relação ao tratamento, acredita-se que a realização de exercícios físicos possa ser benéfica.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: após serem selecionados, os pacientes que concordarem em participar do estudo, em uma primeira visita, responderão um questionário para avaliar as seguintes características: idade, sexo, raça, medicação em uso, tabagismo, etilismo e informações a respeito de realização de determinadas tarefas no dia a dia. Em seguida, será realizado exame físico, com medida da pressão arterial, peso, estatura, circunferência de cintura e quadril.

Na segunda visita, será coletada amostra de sangue, para a realização dos seguintes exames: hemograma completo, proteína C reativa ultrasensível, interleucina-6, albumina, glicose, colesterol total, HDL, triglicérides, cálcio, fósforo, paratormônio e 25-hidroxivitamina D. Será entregue amostra de urina de 24 horas para o cálculo da creatinina.

Na terceira visita, será realizada a avaliação da massa muscular, da força e da função do músculo. Serão realizados os exames de densitometria de corpo inteiro, tomografia computadorizada e ultrassom da coxa, assim como os testes de força de preensão palmar e velocidade de caminhada em 3 metros.

Se você tiver o diagnóstico de sarcopenia, será convidado a participar da segunda parte do estudo, onde, durante 12 semanas, serão realizados exercícios, 2 vezes por semana, sob a orientação de um professor de educação física.

Você poderá estar exposto a alguns riscos durante as etapas do desenvolvimento desta pesquisa. Por ocasião da coleta de sangue para a realização dos exames, podem ocorrer hematomas (manchas roxas) no local da coleta. Nos exames de densitometria e tomografia computadorizada, haverá exposição a radiação e, durante a realização dos exercícios, podem ocorrer acidentes ou quedas.

No que diz respeito a estes riscos, caberá ao pesquisador responsável orientar e tomar as devidas providências em relação a cada caso.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no NIEPEN e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação e Tratamento da Sarcopenia em Usuários do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 201__.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
 CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF
 Hospital universitário Unidade Santa Catarina
 Prédio da Administração Sala 27
 CEP 36036-110
 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Avaliação de Sarcopenia em pacientes Hipertensos, Diabéticos e com Doença Renal Crônica do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora.

- 1) Nome: _____
- 2) Endereço: _____

- 3) Idade: _____ 4) Data de nascimento: _____
- 5) Estado civil: _____
- 6) Profissão: _____
- 7) Sexo: () feminino () masculino
- 8) Etnia (auto-relato): _____
- 9) Escolaridade: _____
- 10) DRC: () sim () não Estágio: _____
- 11) HAS: () sim () não
- 12) DM: () sim () não
- 13) Medicação em uso (doses):

- 14) Etilista: () sim () não
- 15) Tabagista: () sim () não _____ (anos/maço)
- 16) Auto-relato de incapacidade pelo Instrumento de Avaliação das Atividades da Vida Diária: _____
- 17) Exame físico:
*Pressão arterial: _____
*Peso: _____
*Altura: _____
*IMC: _____
*Circunferência: *cintura: _____ *quadril: _____

ANEXO D – AVALIAÇÃO DE ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

INSTRUMENTO LAWTON PARA AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES DA VIDA DIARIA

A. CAPACIDADE PARA USAR O TELEFONE

1. Opera o telefone por iniciativa própria, procura e disca os números.....1
2. Disca alguns números bem conhecidos.....1
3. Atende o telefone, mas não disca.....1
4. Não usa o telefone de maneira alguma.....0

B. COMPRAS

1. Cuida independentemente de todas as compras.....1
2. Realiza sozinho pequenas compras.....0
3. Necessita acompanhante para qualquer compra.....0
4. É totalmente incapaz de ir as compras.....0

C. PREPARO DE ALIMENTOS

1. Planeja, prepara e serve refeições adequadamente, de forma independente.....1
2. Prepara adequadamente as refeições se os ingredientes tiverem sido fornecidos.....0
3. Aquece e serve refeições preparadas ou prepara as refeições, mas não mantém uma dieta adequada.....0
4. Necessita ter as refeições preparadas e servidas.....0

D. TAREFAS DOMÉSTICAS

1. Cuida sozinho da casa, com ajuda ocasional (serviços pesados).....1
2. Realiza tarefas diárias leves, como lavar a louça, arrumar as camas.....1
3. Realiza tarefas diárias leves, mas não é capaz de manter um nível aceitável de limpeza.....1
4. Necessita de ajuda para todas as tarefas de manutenção da casa.....1
5. Não participa de nenhuma tarefa doméstica.....0

E. LAVANDERIA

1. Realiza completamente os serviços pessoais de lavanderia.....1
2. Lava pequenos itens, como meias, etc.....1

3. Todo o serviço de lavanderia precisa ser feito por outros.....0

F. MEIOS DE TRANSPORTE

1. Viaja sozinho em transporte público ou dirige seu próprio carro.....1

2. Organiza suas próprias viagens de táxi, mas não usa outras formas de transporte público.....1

3. Viaja em transporte público quando assistido ou acompanhado por outros.....1

4. Viaja apenas de táxi ou automóvel, com assistência de outros.....0

5. Não viaja de maneira alguma.....0

G. RESPONSABILIDADE PELAS PRÓPRIAS MEDICAÇÕES

1. É responsável por tomar as medicações nas doses corretas e na hora certa.....1

2. É responsável se a medicação for preparada com antecedência em doses separadas.....0

3. Não é capaz da dispensação de sua própria medicação.....0

H. HABILIDADE PARA LIDAR COM FINANÇAS

1. Gerencia as questões financeiras de forma independente (orçamentos, preenche cheques, paga aluguel e as contas, vai para o banco); coleta e mantém o controle de renda.....1

2. Gerencia as compras do dia-a-dia, mas precisa de ajuda com serviços de banco, compras maiores.....1

3. Incapaz de lidar com dinheiro.....0

Escore: Para cada categoria, circule a descrição do item o qual mais se assemelha ao mais alto nível funcional do entrevistado (0 ou 1).

0: baixo nível de funcionalidade, dependente

8: alto nível de funcionalidade, independente

ANEXO E – INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

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

SF – 36 PESQUISA EM SAÚDE

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)

- Excelente1
- Muito boa2
- Boa3
- Ruim4
- Muito ruim5

2. Comparada a 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 atrás3
- Um pouco pior agora do que há um ano atrás4
- Muito pior agora do que há um ano atrás5

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. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes.	1	2	3
b. Atividades moderadas, 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 vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de um quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas quatro 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 a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as últimas quatro 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 a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas 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 quatro semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

- De forma nenhuma1
- Ligeiramente2
- Moderadamente3
- Bastante4
- Extremamente5

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

(circule uma)

- Nenhuma1
- Muito leve2
- Leve3
- Moderada4
- Grave5
- Muito grave6

8. Durante as últimas quatro 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 alguma1
- Um pouco2
- Moderadamente3
- Bastante4
- Extremamente5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas quatro semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas quatro 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 quatro semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes e outros)?

(circule uma)

- Todo o tempo1
- A maior parte do tempo2
- Alguma parte do tempo3
- Uma pequena parte do tempo4
- Nenhuma parte do tempo5

11. O quanto verdadeira ou falsa é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	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	1	2	3	4	5

qualquer pessoa que eu conheço.					
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

ANEXO F – QUESTIONÁRIO MINNESOTA

QUESTIONÁRIO MINNESOTA		
Atividades	Frequência 2 semanas	Tempo (min)
Caminhada Recreativa		
Caminhada Trabalho		
Caminhada durante os intervalos de trabalho		
Uso de Escada		
Caminhada Ecológica		
Caminhada com mochila		
Alpinismo/ subindo montanhas		
Ciclismo/ pedalando		
Dança Salão		
Dança Aeróbia		
Andar Cavalo		
Exercícios Domiciliares		
Exercícios Academia/Clube		
Corrida leve - caminhada		
Corrida (8 a 12 METS)		
Musculação (3 a 6 METS)		
Esqui aquático		
Vela		
Canoagem ou remo em competição		
Canoagem em viagem de acampamento		
Natação (em piscina)		
Natação em praia ou lago		
Boliche		
Voleibol		
Tênis de mesa		
Tênis individual (6 a 8 METS)		
Tênis de duplas		
Basquete		
Partida de basquete		
Basquete, como juiz		
Futebol (7 a 12 METS)		
Cortar grama dirigindo um carro de cortar grama		
Cortar grama andando atrás do cortador de grama motorizado		
Cortar grama empurrando o cortador de grama manual		
Tirar mato/Cultivar jardim		
Afobar, cavando e cultivando jardim/horta		
Trabalho com ancinho na grama		

Remoção de neve com pá		
Carpintaria em oficina		
Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede		
Carpintaria do lado de fora da casa		
Pintura exterior de casa		
Pesca na margem do rio		
Caça a animais de pequeno porte		
Caça a animais de grande porte		
Caminhada Rápida / Caminhada como Exercício		
Tarefas domésticas moderada/intensas		
Exercícios calistênicos		
Bicicleta Ergométrica		
Hidroginástica		