

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**THIAGO JOSÉ MARTINS GONÇALVES**

**AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA POR  
ULTRASSONOGRAFIA E CORRELAÇÃO COM FORÇA E  
FUNCIONALIDADE EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
SUBMETIDOS À HEMODIAFILTRAÇÃO ONLINE**

**SÃO PAULO – SP**

**2021**

**THIAGO JOSÉ MARTINS GONÇALVES**

**AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA POR  
ULTRASSONOGRAFIA E CORRELAÇÃO COM FORÇA E  
FUNCIONALIDADE EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
SUBMETIDOS À HEMODIAFILTRAÇÃO ONLINE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - PPGM da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Rosilene Motta Elias**

São Paulo

2021

Gonçalves, Thiago José Martins.

Avaliação da massa muscular esquelética por ultrassonografia e correlação com força e funcionalidade em idosos com doença renal crônica submetidos à hemodiafiltração online. / Thiago José Martins Gonçalves. 2021.

100 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosilene Motta Elias.

1. Doença renal crônica. 2. Idosos. 3. Hemodiafiltração online. 4. Sarcopenia. 4. Ultrassonografia muscular.

I. Elias, Rosilene Motta. III. Título

CDU 616


São Paulo 16 de dezembro de 2021

**TERMO DE APROVAÇÃO**

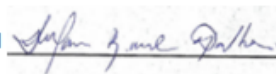
Aluno: **THIAGO JOSÉ MARTINS GONÇALVES**

Titulo da tese: **AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR POR ULTRASSONOGRAFIA E CORRELAÇÃO COM FORÇA E FUNCIONALIDADE EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIAFILTRAÇÃO ONLINE.**

Presidente: PROFA. DRA. ROSILEN MOTTA ELIAS



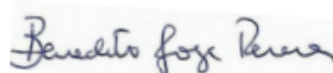
Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI



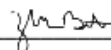
Membro: PROFA. DRA. MARÍLIA DE AMEIDA CORREIA



Membro: PROF. DR. BENEDITO JORGE PEREIRA



Membro: PROFA. DRA. ZITA MARIA LEME BRITTO



---

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à minha esposa Sandra, pela imensa fonte de inspiração, motivação profissional, guiando meus caminhos na Medicina desde nosso primeiro dia de aula na faculdade, e agora pela nossa parceria dentro da Pesquisa Clínica. Dedico aos meus filhos, Ana Beatriz e Carlos Eduardo, que conseguiram entender minha ausência e dividir o pouco tempo livre, entre as tabelas e planilhas de dados, mas sempre com um olhar carinhoso de apoio e incentivo. Dedico também aos meus pais Sueli e Fernando, que são professores atuantes na educação pública, por terem propiciado condições para meus estudos, pela inspiração do ato de ensinar e jamais parar de aprender, e por serem minha base de educação e caráter.

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por sempre me direcionar pelo melhor caminho mesmo quando tudo parece estar sem saída;

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional, principalmente minha esposa, meus filhos e meus pais, que são alicerces que em meio ao caos dos últimos meses, contribuíram para que a caminhada não fosse interrompida;

Agradeço à querida orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosilene Motta Elias, por ser sempre tão gentil, pelas sugestões, pela disponibilidade, por tantos conhecimentos compartilhados e todo apoio prestado ao longo destes anos;

Agradeço à nutricionista Luana Cristina de Almeida Silva, pela parceria no recrutamento dos pacientes, na disponibilidade do auxílio na coleta de dados e por ser um exemplo de profissionalismo e generosidade;

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Aparecida Dalboni, por estar sempre disponível a ajudar, pelo auxílio nos fluxos de coleta de amostras e pelo apoio prestado à pesquisa;

Agradeço aos professores da banca pelas brilhantes contribuições que guiaram a confecção final deste trabalho;

Agradeço aos professores e funcionários da UNINOVE e do Programa de Pós-graduação em Medicina pela oportunidade, pelo interesse e amizade demonstrados;

Agradeço ao Dr. Sérgio Antonio Dias da Silveira Junior, diretor clínico do Hospital Sancta Maggiore Liberdade na Prevent Senior, não somente pela autorização da realização do estudo, mas também pelo apoio, incentivo e contribuição no decorrer da pesquisa;

Agradeço também aos membros das equipes de saúde do Hospital Sancta Maggiore Liberdade (enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas e biomédicos) pela disponibilidade em ajudar e a esclarecer as dúvidas que eventualmente apareciam;

Agradeço aos sujeitos do estudo e seus familiares, sem os quais não seria possível realizar este trabalho;

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Dra. M. Cristina Gonzalez, uma das maiores pesquisadoras mundiais em sarcopenia e composição corporal, pelos ensinamentos, discussões sobre avanços das pesquisas e pela base científica;

Agradeço ao Prof.<sup>o</sup> Dr. Cleber Pinto Camacho pela contribuição e tantos ensinamentos com a estatística;

Por fim, agradeço à CAPES pelo apoio financeiro.

“Estamos na situação de uma criancinha que entra em uma imensa biblioteca, repleta de livros em muitas línguas. A criança sabe que alguém deve ter escrito aqueles livros, mas não sabe como. Não compreende as línguas em que foram escritos. Tem uma pálida suspeita de que a disposição dos livros obedece a uma ordem misteriosa, mas não sabe qual ela é.”

Albert Einstein

## RESUMO

**Introdução:** a massa muscular esquelética (MME) e a função muscular estão negativamente afetadas por condições inerentes à doença renal crônica (DRC) e ao tratamento dialítico, sendo esse processo acelerado no envelhecimento. A medida da massa muscular e a avaliação da força e funcionalidade servem como indicadores e preditores do estado clínico e nutricional de idosos com DRC em diálise. Um método de avaliação destes parâmetros seria ideal para um diagnóstico precoce. **Objetivo:** avaliar idosos com DRC em hemodiafiltração online (HDF-OL), por ultrassonografia (US) muscular do quadríceps, para acompanhar a quantidade e qualidade de MME e correlacionar com medidas de força muscular e funcionalidade no sexo masculino e feminino. **Métodos:** estudo prospectivo observacional de idosos com DRC incidentes em HDF-OL, avaliados na admissão (T0), 6 meses (T1) e 12 meses (T2) por dados antropométricos, avaliação nutricional, medida da circunferência da panturrilha (CP), medidas de força muscular e funcionalidade, métodos de avaliação de composição corporal (bioimpedância elétrica - BIA e absorciometria por dupla emissão de RX - DXA), exames laboratoriais gerais, citocinas inflamatórias e avaliação muscular do quadríceps por US. **Resultados:** foram incluídos 30 idosos ( $76 \pm 8$  anos, 76,7% homens). A CP reduziu ( $p < 0,01$ ) em ambos sexos em 12 meses e a velocidade de marcha reduziu ( $p = 0,01$ ) apenas em homens. Em homens e mulheres, houve redução significativa da testosterona total e proteína ligadora 3 do fator de crescimento insulina-símile 1 - IGF-1 BP3 ( $p < 0,01$ ) e aumento do fator de necrose tumoral - TNF- $\alpha$  ( $p = 0,04$ ). Homens apresentaram redução de massa muscular pela BIA, DXA e US ( $p < 0,01$ ), o que em mulheres foi observado somente pelo US ( $p < 0,01$ ). A porcentagem da perda de massa muscular avaliada pela US da área de secção transversal (AST) do músculo reto femoral (MRF) foi de  $-19,3 \pm 6,9\%$  ( $p < 0,01$ ) em homens e  $-23,0 \pm 8,2\%$  ( $p < 0,01$ ) em mulheres em 12 meses. Houve correlação entre a espessura do músculo quadríceps e a AST do MRF ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,04$ ) em homens e entre a velocidade de marcha e o ângulo de penação pela US ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,04$ ) em mulheres. **Conclusão:** US muscular pode ser útil para avaliação da MME em idosos com DRC em HDF-OL, sendo uma opção beira a leito, não invasiva, acessível e de menor custo, além de ter uma boa correlação com avaliação de força muscular e funcionalidade.

**Palavras-chave:** doença renal crônica; idosos; hemodiafiltração online; sarcopenia; ultrassonografia muscular



## ABSTRACT

**Introduction:** skeletal muscle mass (SMM) and muscle function are negatively affected by conditions inherent to chronic kidney disease (CKD) and dialysis, a process accelerated by aging. The measurement of muscle mass and the assessment of strength and functionality are indicators and predictors of the clinical and nutritional status of elderly patients with CKD on dialysis. A method of assessment of these parameters would be ideal for an early diagnosis. **Objective:** to evaluate older patients submitted to online-hemodiafiltration (OL-HDF), by using quadriceps muscle ultrasound (US) to monitor the SMM and quality and to correlate with measures of muscle strength and functionality in male and female. **Methods:** a prospective observational study of incident older patients on OL-HDF, evaluated at admission (T0), 6 months (T1), and 12 months (T2) by anthropometric data, nutritional assessment, calf circumference (CC), muscle strength and functionality, assessment of body composition (bioelectrical impedance analyses - BIA, dual-energy-X-ray absorptiometry - DXA), general lab tests, inflammatory cytokines, and SMM assessment of the quadriceps by US. **Results:** thirty subjects were included ( $76 \pm 8$  years, 76.7% men). There was a significant reduction in CC ( $p < 0.01$ ) in both genders in the 12-month follow-up and gait speed reduced only in men ( $p = 0.01$ ). In men and women, there was a reduction in total testosterone and insulin-like growth factor binding protein - IGF-1BP3 ( $p < 0.01$ ) and an increase in tumor necrosis factor alpha - TNF- $\alpha$  ( $p = 0.04$ ) in one year. Men had a reduction in muscle mass by BIA, DXA, and US ( $p < 0.01$ ), which in women was observed only by US ( $p < 0.01$ ). The percentage of SMM loss assessed by US of the cross-sectional area (CSA) of the rectus femoris muscle (RFM) in 12 months was  $-19.3 \pm 6.9\%$  (95% CI 15.2 -23.2;  $p < 0.01$ ) in men and  $-23.0 \pm 8.2\%$  (95% CI 12.8-31.1;  $p < 0.01$ ) in women. There was a correlation between quadriceps muscle thickness (QMT) and CSA of RFM ( $r = 0.54$ ;  $p = 0.04$ ) in men and between gait speed and pennation angle assessed by US ( $r = 0.90$ ;  $p = 0.04$ ) in women. **Conclusion:** Muscle US can be useful for the assessment of SMM in elderly patients with CKD on OL-HDF, being a bedside, non-invasive, accessible, and less costly option, in addition to having a good correlation with muscle strength and functionality.

**Keywords:** chronic kidney disease; elderly; online hemodiafiltration; sarcopenia; muscle ultrasound

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Modalidades de hemodiafiltração (HDF). A. HDF pós-dilucional; B. HDF pré-dilucional; C. HDF mista. Adaptado de *Canaud et al (2007)* ..... 26
- Figura 2.** Fluxograma prático para triagem e diagnóstico de sarcopenia. Adaptado de *Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People, Cruz-Jentoft et al (2019)* ..... 31
- Figura 3.** Imagem ultrassonográfica do músculo reto femoral do quadríceps sendo delimitado para cálculo da área de secção transversal através de transdutor linear. Adaptado de *Hammond et al (2014)* ..... 41
- Figura 4.** Imagem sagital de ultrassonografia típica do músculo quadríceps obtido com um transdutor linear. Adaptado de *Ticinesi et al (2018)* ..... 42
- Figura 5.** Representação esquemática dos mecanismos etiológicos da sarcopenia urêmica. Adaptado de *Souza et al (2015)* ..... 44
- Figura 6.** As bases moleculares do catabolismo muscular no paciente com doença renal crônica. Adaptado de *Zhang et al (2010)* ..... 47
- Figura 7.** Desenho do estudo para recrutamento, seleção, monitoramento e seguimento por 12 meses (T0, T1 e T2) de pacientes renais crônicos incidentes em hemodiafiltração online ..... 50

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Vantagens e desvantagens das modalidades de HDF-OL. Adaptado de *Park et al (2021)* ..... 27
- Quadro 2.** Classificação do Índice de Massa Corpórea para idosos. Adaptado de *Lipschitz (1994)* ..... 28
- Quadro 3.** Algoritmo de triagem, diagnóstico e gravidade de sarcopenia pelo EWGSOP2. Adaptado de *Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People, Cruz-Jentoft et al (2019)* ..... 33
- Quadro 4.** Validação brasileira do SARC-F com inclusão da circunferência da panturrilha. Adaptado de *Barbosa-Silva et al (2016)*..... 34
- Quadro 5.** Valores de corte para baixa força muscular, funcionalidade e circunferência da panturrilha validados para idosos do sexo masculino e sexo feminino para diagnóstico de sarcopenia. Adaptado de *Gonçalves et al (2019)* ..... 35
- Quadro 6.** Valores de corte para baixa massa muscular esquelética validados para idosos do sexo masculino e sexo feminino pela análise de composição corporal. Adaptado de *Gonçalves et al (2019)* ..... 39

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Análise descritiva das características de idosos com doença renal crônica incidentes em hemodiafiltração ..... 61
- Tabela 2.** Medidas antropométricas, medida de força muscular, avaliação de desempenho físico e risco de sarcopenia em idosos do sexo masculino com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 62
- Tabela 3.** Medidas antropométricas, medida de força muscular, avaliação de desempenho físico e risco de sarcopenia em idosos do sexo feminino com doença renal crônica incidentes em hemodiafiltração ..... 63
- Tabela 4.** Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores inflamatórios, hormonais, nutricionais e citocinas inflamatórias) em idosos do sexo masculino com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 65
- Tabela 5.** Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores inflamatórios, hormonais, nutricionais e citocinas inflamatórias) em idosos do sexo feminino com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 66
- Tabela 6.** Exames de composição corporal (absorciometria por dupla emissão de RX, análise de bioimpedância elétrica e ultrassonografia muscular) em idosos do sexo masculino com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 67
- Tabela 7.** Exames de composição corporal (absorciometria por dupla emissão de RX, análise de bioimpedância elétrica e ultrassonografia muscular) em idosos do sexo feminino com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 68
- Tabela 8.** Porcentagem de Diferença de Médias das Variáveis de Medidas da Ultrassonografia Muscular de Quadríceps no T1 e T2 em idosos com doença renal crônica em hemodiafiltração ..... 69

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1A.** Porcentagem de redução de massa muscular esquelética no sexo masculino e sexo feminino no T1 e T2 por avaliação ultrassonográfica pela espessura muscular do quadríceps ..... 70
- Gráfico 1B.** Porcentagem de redução de massa muscular esquelética no sexo masculino e sexo feminino no T1 e T2 por avaliação ultrassonográfica pela área de secção transversal do músculo reto femoral do quadríceps ..... 71
- Gráfico 1C.** Porcentagem de aumento da ecogenicidade muscular no sexo masculino e sexo feminino no T1 e T2 por avaliação ultrassonográfica pela avaliação do músculo reto femoral do quadríceps ..... 72
- Gráfico 2A.** Correlação entre índice de massa muscular esquelética pela análise de bioimpedância elétrica e índice de massa magra apendicular pela absorciometria por dupla emissão de raio X no T0 ..... 73
- Gráfico 2B.** Correlação entre índice de massa muscular esquelética pela análise de bioimpedância elétrica e índice de massa magra apendicular pela absorciometria por dupla emissão de raio X no T2 ..... 74
- Gráfico 3A.** Matriz de correlação entre a variação dos valores entre T0 e T2 no sexo masculino das medidas da espessura muscular do quadríceps, área de secção transversal do músculo reto femoral, ângulo de penação, medidas de força muscular e de funcionalidade e/ou desempenho físico ..... 75
- Gráfico 3B.** Matriz de correlação entre a variação dos valores entre T0 e T2 no sexo feminino das medidas da espessura muscular do quadríceps, área de secção transversal do músculo reto femoral, ângulo de penação, medidas de força muscular e de funcionalidade e/ou desempenho físico ..... 76

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACT	Água Corporal Total
AIC	Água Intracelular
AEC	Água Extracelular
Akt	Proteína quinase B
ATP	Adenosina Trifosfato
AST	Área de Secção Transversal
AF	Ângulo de Fase
AP	Ângulo de Penação
BIA	Análise de impedância bioelétrica
CP	Circunferência da panturrilha
CDK-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CF	Comprimento da Fáscia
DCV	Doença Cardiovascular
DXA	Absorciometria de dupla emissão de raios X
DRC	Doença Renal Crônica
DRCV	Doença Renal Crônica em estágio V
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
EMQ	Espessura Muscular do Quadríceps
EM	Ecogenicidade Muscular
FG	Filtração glomerular
FPP	Força de preensão palmar
HDF	Hemodiafiltração
HDF-OL	Hemodiafiltração online

HD	Hemodiálise
IMC	Índice de massa corporal
IME	Índice de massa muscular esquelética
IMMA	Índice de massa magra apendicular
IL-10	Interleucina - 10
IL-6	Interleucina - 6
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile 1
IGF-1 BP3	Proteína Ligadora 3 do Fator de crescimento insulina-símile 1
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MIS	<i>Malnutrition Inflammation Score</i>
MLG	Massa Livre de Gordura
MMA	Massa Magra Apendicular
MRF	Músculo Reto Femoral
PCR	Proteína C Reativa
R	Resistência
RFG	Ritmo de filtração glomerular
TBIC	Capacidade total de ligação do ferro
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TGF- $\beta$	Fator de transformação de crescimento $\beta$
TUG	<i>TimeUp and Go</i>
US	Ultrassonografia
Xc	Reactância
Z	Impedância

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	18
1.1 Doença Renal Crônica .....	20
1.1.1 Definição e Classificação .....	20
1.1.2 Etiologia da DRC.....	21
1.1.3 Prevalência da DRC.....	21
1.1.4 DRC no paciente idoso.....	22
1.1.5 Terapia dialítica .....	23
1.2 Hemodiafiltração .....	24
1.2.1 Definição .....	24
1.2.2 Modalidades de HDF .....	25
1.2.3 HDF e sua relação com a nutrição .....	26
1.2.4 Desnutrição .....	28
1.3 Sarcopenia e Doença Renal Crônica .....	29
1.3.1 Definição .....	29
1.3.2 Diagnóstico .....	30
1.3.2.1 Triagem para Sarcopenia (SARC-F) .....	30
1.3.2.2 Força muscular e Funcionalidade .....	33
1.3.2.3 Bioimpedância elétrica .....	35
1.3.2.4 Absorciometria por dupla emissão de RX .....	37
1.3.2.5 Ressonância nuclear magnética .....	38
1.3.2.6 Ultrassonografia .....	39
1.3.3 Sarcopenia Urêmica .....	42
1.4 Justificativa da pesquisa .....	48



1.5	Objetivos .....	48
1.5.1	Objetivos gerais .....	48
1.5.2	Objetivos específicos .....	48
2.	Materiais e Métodos .....	49
2.1	Desenho do Estudo .....	49
2.2	Participantes .....	49
2.2.1	Critérios de Inclusão .....	49
2.2.2	Critérios de Exclusão .....	49
2.3	Análise descritiva dos riscos envolvidos .....	51
2.4	Coleta de dados clínicos .....	51
2.5	Protocolo de estudo .....	51
2.5.1	Dados antropométricos .....	52
2.5.2	<i>Malnutrition Inflammation Score (MIS)</i> .....	53
2.5.3	SARC-F.....	53
2.5.4	Força Muscular .....	54
2.5.5	Avaliação da Funcionalidade .....	54
2.5.6	Análise de Bioimpedância elétrica (BIA).....	55
2.5.7	Absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA).....	55
2.5.8	Exames laboratoriais .....	56
2.5.9	Ultrassonografia Muscular .....	57
3.	Análise estatística .....	59
4.	Resultados .....	60
4.1	Características basais da população .....	60
4.2	Medidas antropométricas, nutricionais, avaliação de força muscular, funcionalidade e risco de sarcopenia (SARC-F) .....	60

4.3 Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores nutricionais, hormonais e inflamatórios).....	62
4.4 Exames de composição corporal (BIA-MF, DXA e US muscular).....	64
4.5 Porcentagem de variação das medidas de EMQ e AST do MRF avaliadas pelo US muscular em T1 (T1-T0) e T2 (T2-T1) .....	69
4.6 Correlação entre as variáveis de composição corporal, força muscular, funcionalidade, marcadores nutricionais, hormonais e inflamatórios .....	72
5. Discussão .....	77
6. Conclusão .....	83
7. Referências Bibliográficas .....	84

## 1. Introdução

A crescente expectativa de vida da população tem levado a um aumento significativo no número de idosos, o que se reflete nas condições de saúde, morbidade e limitações na funcionalidade (1). O envelhecimento pode ser entendido como um processo dinâmico e progressivo, em que há modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas, com perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, assim como maior prevalência de processos patológicos que demonstram maior incapacidade com as inúmeras perdas próprias da idade, incluindo o papel na sociedade, renda financeira, independência e estrutura anatômica (2). Desta forma, o envelhecimento leva a uma maior vulnerabilidade a fatores internos e externos, que predispõem ao risco de morbimortalidade.

O envelhecimento também está associado a modificações estruturais e funcionais do rim, que predispõem alterações que, de outra forma, podem ter ou não consequências funcionais. Um conhecimento prático dessas mudanças não é importante apenas para diferenciar as patologias do envelhecimento renal normal, mas com o processo de envelhecimento, há uma diminuição na massa renal e volume que se correlaciona com números decrescentes de funcionamento dos néfrons, estando a massa renal diminuída em 20–30% e o fluxo sanguíneo renal reduzido em cerca de 10% por década com diminuição concomitante do ritmo de filtração glomerular (RFG) à taxa média de 0,8 mL/min/ano depois dos 30 anos (3).

A prevalência da doença renal crônica (DRC) varia entre os estudos de 1,7% a 8,1%, com prevalência média estimada de 5,6% na população geral (4), tem grande impacto na saúde pública em idosos, afetando até 11% dessa população (5). Com a crescente base de evidências para intervenção precoce no manejo da DRC, o papel e o desafio mais urgentes são em desenvolver algoritmos baseados em evidências, levando em conta uma melhor funcionalidade e qualidade de vida desses pacientes idosos e que também permitam aos profissionais de saúde estratificar o risco e desenvolver modelos de tratamento com melhor relação custo-benefício.

Estudos recentes têm demonstrado uma vasta compreensão de como a DRC, comorbidades associadas (diabetes, osteoporose, doença cardiovascular), suas complicações (acidose metabólica, excesso de glicocorticoides, inflamação e/ou insuficiência de insulina/sinalização do fator de crescimento insulina símile 1), e suas

terapias (por exemplo, diálise), estimulam a perda de massa muscular esquelética (6, 7).

Todavia, a prevalência da perda energético-proteica também é muito alta em pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) por causa da sinergia e contribuição da diminuição da ingestão de proteínas e/ou calorias totais, inflamação crônica, inatividade física, sintomas agudos ou condições crônicas ou doença e catabolismo induzido pelo processo de hemodiálise (8).

A massa muscular esquelética e a função muscular estão negativamente afetadas por uma variedade de condições inerentes à DRC e ao tratamento dialítico (9) sendo que esse comprometimento envolve aproximadamente 50% dos pacientes em diálise, caracterizando o diagnóstico de sarcopenia (10). Sarcopenia é uma síndrome definida pela perda de força muscular associada à perda da massa muscular esquelética em quantidade e/ou qualidade de fibras, podendo comprometer a funcionalidade e desempenho físico em suas formas mais graves (10).

Sendo assim, a mensuração da massa muscular e a avaliação da força e funcionalidade servem como indicadores do estado clínico e nutricional desses pacientes, sendo que valores baixos ou alterações no seguimento ao longo do tempo são fortes preditores de piores resultados clínicos e prognóstico desfavorável, já que a redução do desempenho muscular está associada à redução da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade em pacientes dialíticos (11).

A medida da quantidade de massa muscular pode ser realizada por técnicas de imagem, desde a análise de composição corporal como a ressonância nuclear magnética (RNM), que é o padrão-ouro para avaliação do músculo esquelético, ou a avaliação da massa magra por absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA), ou ainda pela técnica de análise de bioimpedância elétrica (BIA) para estimativa da massa livre de gordura (12).

Enquanto isso, a função muscular pode ser estimada por testes de força ou desempenho físico, podendo ser utilizado método de medida da força de preensão manual através do dinamômetro de forma quantitativa (13) e pelo teste de caminhada de 4 metros com identificação da velocidade de marcha (14).

Nesse contexto, a literatura emergente destaca que a ultrassonografia (US) muscular pode ser útil para avaliação da massa magra corporal sendo uma opção não invasiva (15), mais acessível e de menor custo. O exame de US pode ser prontamente disponível com ótimo custo-efetividade e que pode ser aplicada para avaliar e

quantificar a espessura ou a área seccional transversal de grupos musculares específicos aplicada prospectivamente à beira do leito (16). Além disso, a US propicia a avaliação da massa magra em relação a sua qualidade muscular, por meio da avaliação de ecogenicidade do tecido muscular (16).

Vale ressaltar que as interações entre tamanho e volume muscular, força, função e a sobrevida dessa população aumentaram a consciência da importância da avaliação e monitoramento dessas diferentes dimensões na saúde músculo-esquelética em pacientes com DRC. Esse envolvimento muscular deve ser sistematicamente investigado tanto no paciente com DRC quanto nos idosos, para que sejam tratados o mais precocemente possível com um tratamento cuja atividade física e intervenções nutricionais constituem o fator essencial (17).

## 1.1 Doença Renal Crônica

### 1.1.1 Definição e Classificação

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome complexa causada por diversas doenças que geralmente têm em comum a redução lenta, progressiva e irreversível da função renal. Independentemente do insulto inicial provocado pela doença de base, a lesão progride com esclerose glomerular e fibrose intersticial, resultando em insuficiência renal crônica. É definida pela presença de algum tipo de lesão renal mantida há pelo menos três meses ou mais com ou sem redução do ritmo de filtração glomerular.

A DRC é classificada em estádios de acordo com a evolução. Em sua fase mais avançada chamada, estágio V (DRCV), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno, instalando-se a uremia. O diagnóstico de DRC é feito mediante um RFG diminuído por pelo menos 3 meses e segue a classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (18).

Várias equações estão disponíveis para o cálculo do RFG estimado (RFG<sub>e</sub>), sendo as mais utilizadas a MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). No caso de pacientes com RFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> estas duas equações foram comparáveis em termos de

acurácia. Em se tratando de pacientes com RFGe  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  a CKD-EPI foi substancialmente mais acurada (19, 20).

### 1.1.2 Etiologia da DRC

São inúmeras as doenças que podem levar à DRC. Do ponto de vista didático, elas podem ser decorrentes de:

- Doenças renais primárias: glomerulonefrites crônicas, pielonefrites/nefropatias túbulo-intersticiais crônicas (infecções ou drogas, como o uso crônico de analgésicos ou anti-inflamatórios etc.), doenças obstrutivas crônicas (calculose, tumores, fibrose retroperitoneal, bexiga neurogênica etc.).
- Doenças sistêmicas: diabetes melito, hipertensão arterial, doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, vasculites etc.), gota complicada, amiloidose, mieloma múltiplo, nefropatia por IGA (doença de Berger).
- Doenças hereditárias: rins policísticos, síndrome de Alport, cistinose.
- Malformações congênitas: agenesia renal, hipoplasia renal bilateral, válvula de uretra posterior.
- Rejeição crônica do transplante renal.

Entre todas as causas, a nefropatia diabética, a nefroesclerose hipertensiva e as glomerulopatias crônicas são as etiologias mais frequentes. O diagnóstico de DRC requer primariamente a confirmação da natureza crônica, descartando-se, portanto, a presença de qualquer componente agudo, potencialmente reversível.

### 1.1.3 Prevalência da DRC

Atualmente, a DRC vem chamando a atenção de estudiosos, autoridades governamentais e profissionais de saúde em todo o mundo, devido ao rápido aumento de sua prevalência, aliado à constatação de que o número de doentes sem diagnóstico é muito superior ao atualmente detectado e de que a DRC tem uma participação relevante no aumento do risco cardiovascular.

A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para 2004 era de que existiam cerca de 500 milhões de pacientes com DRC no mundo. Em 2009, segundo a mesma organização, a DRC atingia 11% da população mundial. Para o Brasil, a estimativa era de 10 milhões de pessoas com DRC em 2010, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (21, 22).

O monitoramento da DRCV no Brasil é realizado por três grandes fontes de informações em saúde: o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e o subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), todos com cobertura nacional. A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2015 estimou a prevalência da DRC nas regiões do Brasil: 2,8 casos por 100.000 habitantes no Norte; 3,9 casos por 100.000 habitantes no Nordeste; 10,7 casos por 100.000 habitantes no Centro-Oeste; 11,7 casos por 100.000 habitantes no Sudeste; e 13,3 casos por 100.000 habitantes no Sul do país (23).

#### **1.1.4 DRC no paciente idoso**

Alterações renais anatômicas e fisiológicas vêm sendo relatadas a partir dos 40 anos, entretanto, não está claro se tais alterações são universais (24-26). Os pacientes idosos são particularmente susceptíveis à diminuição funcional renal devido ao declínio fisiológico da filtração glomerular relacionado à idade, mas também decorrente do comprometimento renal em doenças prevalentes no envelhecimento, tais com diabetes mellitus e hipertensão arterial (26).

Em condições normais, a vasodilatação renal determina um aumento significativo no fluxo sanguíneo renal (FSR) e no RFG, representando as reservas hemodinâmicas e funcionais. Sabe-se que com o avançar da idade, há uma diminuição de cerca de 10% do FSR por década e do RFG, que decorre de um aumento da fração de filtração. Associado a estas alterações funcionais decorrentes do fluxo sanguíneo através dos rins, se observa um desequilíbrio entre influências

vasodilatadoras e vasoconstritoras nos rins senescentes, com conseqüente prejuízo do processo de autorregulação renal (27, 28).

Outra alteração vascular dos rins senescentes é a glomeruloesclerose global. As alterações hemodinâmicas e estruturais vasculares favorecem a ocorrência de atrofia tubular e fibrose intersticial. Como consequência, há hipertrofia nos glomérulos justamedulares, que passam a trabalhar em regime de hiperfiltração glomerular e, com o tempo, desenvolvem glomeruloesclerose hemodinamicamente mediada (27).

Sendo assim, idosos são particularmente mais susceptíveis a desenvolver a DRC. A otimização do manejo da DRC baseia-se no diagnóstico precoce da doença, acompanhamento interdisciplinar, diagnóstico e tratamento das principais complicações (anemia, acidose metabólica, distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo, desnutrição) e comorbidades como cardiovasculares, além de avaliar os pacientes idosos que irão para a TRS (29).

### **1.1.5 Terapia renal dialítica**

Os métodos de diálise que podem ser oferecidos ao paciente com DRC são a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal. A HD é realizada em cerca de 90% dos pacientes. A maior parte dos pacientes realiza a HD conhecida como “convencional”, onde o paciente é submetido a 3 sessões semanais com duração média de 4h. Este tipo de diálise, porém, leva a grandes flutuações de peso, de osmolalidade e de concentração de ureia e eletrólitos, sendo frequente a ocorrência de efeitos adversos.

Pacientes em HD apresentam com frequência inflamação, desnutrição, doença cardiovascular (DCV), pior qualidade de vida e mortalidade. Desta forma, outros métodos de diálise foram sendo propostos ao longo do tempo como a HD curta diária que aumenta a frequência encurtando o tempo de diálise e a HD longa, realizada por 5-8 horas, em geral no período noturno (29).

O sucesso da HD como TRS de longo prazo também resultou em um aumento da prevalência de doenças relacionadas à diálise, por uma correção incompleta das anormalidades urêmicas levando a retenção crônica de compostos tóxicos; a geração de subprodutos bioativos e a ativação celular levando à inflamação crônica e a



instabilidade hemodinâmica, que ocorre principalmente em tratamentos convencionais e causa má-tolerância às sessões de HD (30).

Após alguns estudos terem demonstrado a necessidade de maior extração de moléculas de tamanho médio, um novo método de diálise vem se tornando importante no cenário da TRS, a hemodiafiltração (30-32).

## **1.2 Hemodiafiltração (HDF)**

### **1.2.1 Definição**

A hemodiafiltração (HDF) é um método de diálise usado mais recentemente que combina convecção e difusão permitindo desta forma uma maior depuração de moléculas médias e grandes (30, 32) com maior estabilidade hemodinâmica comparado com a HD convencional (33). Vários estudos já foram publicados sobre sua segurança e eficácia, sendo atualmente uma técnica oferecida a milhares de pacientes ao redor do mundo.

Na hemodiafiltração online (HDF-OL), o próprio dialisato, livre de toxinas e pirógenos, é preparado pela máquina e utilizado como solução de reposição, o que possibilita a utilização de maiores volumes deste, uma vez que se recomenda a utilização de grandes volumes de reposição (3-24L/h). Uma das complicações agudas da diálise é a hipotensão intradialítica (HID), definida como um declínio na pressão arterial sistólica  $> 20$  mmHg ou um declínio da pressão arterial média de 10 mmHg, associada a eventos clínicos e à necessidade de intervenção (34).

Estudos recentes demonstraram que a HID está associada à hipoperfusão de órgãos vitais, incluindo o intestino, cérebro e coração. Como resultado desse hipofluxo, não apenas pode ocorrer a translocação de produtos bacterianos da cavidade intestinal para o sangue, mas também disfunção cerebral e cardíaca (35, 36). A HDF proporciona benefícios em termos de melhor tolerabilidade hemodinâmica, reduzindo o percentual de episódios de HID (37).

A HDF-OL de alta eficiência permite a oferta de altas doses de diálise, baseadas nos marcadores convencionais de cinética de ureia. Através do aumento do *clearance* convectivo, a HDF-OL aumenta o espectro e a massa de toxinas urêmicas removidas (38). Sendo assim, a HDF-OL consegue uma maior depuração de solutos pequenos, como a ureia, quando comparada à hemofiltração, e uma maior depuração

de moléculas médias, como a beta 2-microglobulina, quando comparada à HD de alto fluxo (39).

As toxinas urêmicas são classificadas pelo “*European Uremic Toxin Group*” (EUTox) em 3 grupos, baseadas no seu tamanho molecular e capacidade de se ligar a proteínas (40). São elas: 1) Solutos pequenos (<500D) e não ligados a proteínas; 2) Solutos com ligação proteica; 3) Moléculas médias (500-60.000D). O limite de peso para moléculas foi estabelecido pelo EUTox, fundamentado no limite de filtração do glomérulo normal, o qual é de aproximadamente 60.000D (40).

### 1.2.2 Modalidades de hemodiafiltração

A HDF-OL está baseada na combinação de *clearance* difusível com *clearance* convectivo no mesmo módulo da HDF. Basicamente, a solução de reposição (infusato) é uma solução estéril e apirogênica obtida do dialisato produzida pela máquina de HDF por ultrafiltração dupla (processo de esterilização fria) e infundida diretamente na corrente sanguínea (41).

O volume de líquido de reposição infundido é compensado extemporaneamente pelo sistema de balanço de fluidos da máquina de diálise, que ultrafiltra a mesma quantidade de fluido do sangue do paciente. A quantidade de líquido necessária para a correção da sobrecarga hídrica do paciente é obtida pela adição desse volume total infundido, com conseqüente aumento da taxa de ultrafiltração (41).

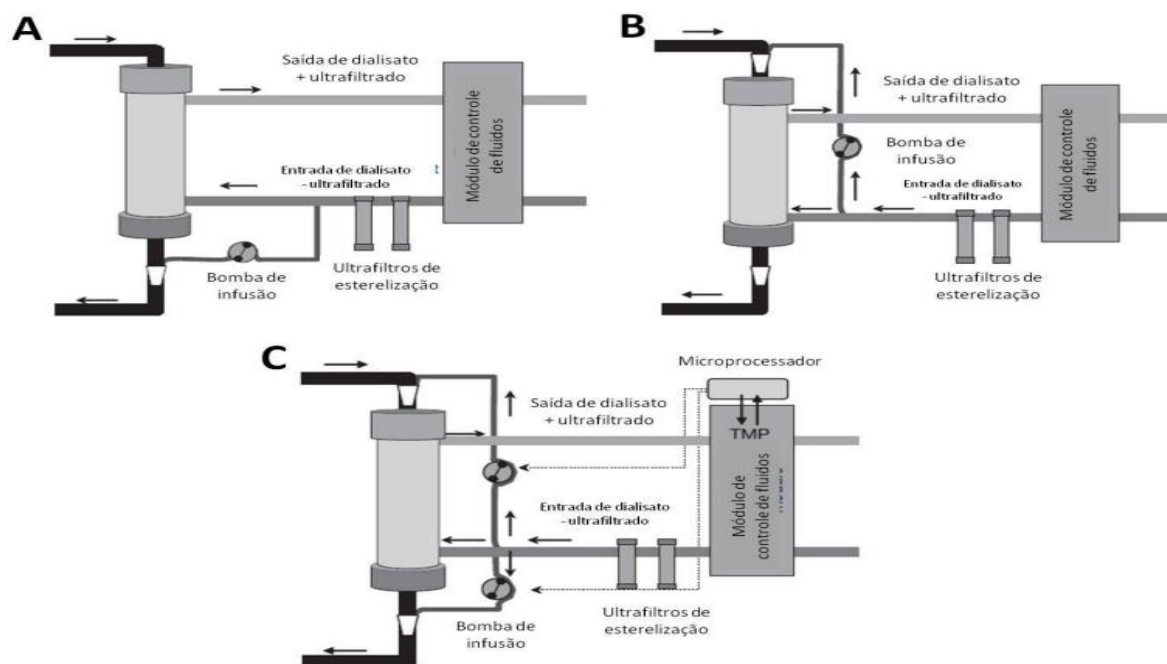
Sendo assim, de acordo com o local de reposição, algumas modalidades de HDF (42) (**figura 1**) têm sido descritas:

- HDF pós-dilucional (pós-dialisador);
- HDF pré-diluição (pré-dialisador);
- HDF mista (reposição simultânea antes e depois do dialisador).

A modalidade da HDF pós-diluição é o método mais comum de fluido de substituição em HDF-OL, sendo que essa modalidade é a forma mais eficaz em termos de remoção de soluto (43). No entanto, pode aumentar a viscosidade do sangue antes da substituição do fluido, o que resulta na deposição de proteínas plasmáticas na superfície da membrana, obstrução dos poros da membrana, aumento

da pressão transmembrana (PTM) e oclusão dos canais de sangue do dialisador (43). A hemoconcentração geralmente limita a fração de filtração para 20% - 25% da taxa de fluxo sanguíneo em HDF pós-dilucional (44-46).

**Figura 1.** Modalidades de hemodiafiltração (HDF). A. HDF pós-dilucional; B. HDF pré-dilucional; C. HDF mista.



Fonte: Adaptado de *Canaud B et al. (2007)*

O **quadro 1** resumidamente demonstra as principais vantagens e limitações de cada uma das modalidades de HDF-OL.

### 1.2.3 Hemodiafiltração e sua relação com nutrição

A desnutrição proteico-calórica e a inflamação crônica são dois fatores de risco reconhecidos e intimamente relacionados à morbimortalidade em portadores de DRC em diálise. As causas de desnutrição em pacientes em diálise são múltiplas, no entanto a inflamação crônica é considerada uma de suas principais causas (47-49).

Lee et al. (48) demonstraram o efeito, no estado nutricional, da conversão de HD convencional para HDF-OL em 44 pacientes idosos acompanhados por 12 meses (idade média de 61,2 anos) em que a concentração de hemoglobina e albumina sérica aumentaram significativamente após a conversão para HDF-OL ( $10,46 \pm 1,0$  versus

11,08 ± 0,8 g/dL, p = 0,001; 3,7 ± 0,3 versus 3,9 ± 0,3 g/dL, p = 0,001). A conclusão do estudo foi que o tratamento com HDF-OL por mais de 12 meses não foi associado a nenhum efeito prejudicial na anemia e no estado nutricional (48).

**Quadro 1.** Vantagens e desvantagens das modalidades de HDF-OL

<b>Modalidade de HDF</b>	<b>Pós-dilucional</b>	<b>Pré-dilucional</b>	<b>Mista</b>
<b>Vantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz na depuração e remoção de solutos</li> <li>• Diminui o consumo de solução de reposição</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminui o Ht e PTM</li> <li>• Reduz os riscos de formação de coágulos e depósito de proteínas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evita deficiências da HDF pré-dilucional e da pós-dilucional</li> </ul>
<b>Desvantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta o Ht e PTM</li> <li>• Aumenta riscos de formação de coágulos e depósito de proteínas</li> <li>• Requer elevada taxa de fluxo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduz o <i>clearance</i> e remoção de solutos</li> <li>• Aumenta consumo de solução de reposição</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer máquina de HDF específica com duas bombas infusoras</li> </ul>

HDF: hemodiafiltração; HDF-OL: hemodiafiltração online; Ht: hematócrito; PTM: pressão transmembrana. Fonte: Adaptado de *Park K et al.* (2021)

Um estudo europeu mostrou que idosos em diálise tratados por HD e HDF, mesmo recebendo doses adequadas de calorias e proteínas, apresentam correlações entre marcadores de eficiência e nutrição, que são fracas ou ausentes, diferente do observado em jovens em HD. Os autores, porém, chamam a atenção para a importância da albumina no contexto de indivíduos que precisam melhorar o estado nutricional (50). A melhora da nutrição e inflamação com a HDF já foi relatada previamente em pacientes que transicionaram de HD convencional para HDF (51).

Vale salientar, porém, que a população estudada era relativamente jovem, com idade média de  $49 \pm 16$  anos (51). Embora a HDF esteja associada a uma maior perda de albumina, não se demonstrou que este seja um fator capaz de causar desnutrição nos pacientes sob esta terapia (52, 53).

Um estudo que se propôs a avaliar a melhora de parâmetros nutricionais e inflamatórios em pacientes submetidos à HDF onde foram avaliados pacientes com idade média de 58 anos e com duração de seis meses, avaliou a influência da HDF na proteína C reativa (PCR) sérica, albumina e transferrina. Os resultados mostraram melhora significativa do IMC e do reequilíbrio da proteína de fase aguda. Os autores recomendam a HDF tanto para tratar pacientes desnutridos como para prevenir a desnutrição (54).

#### 1.2.4. Desnutrição e DRC

A avaliação do estado nutricional é importante no cuidado do paciente com DRC. Os guias internacionais de condutas para pacientes com DRC como o *National Kidney Foundation/ Clinical Practices Guidelines for Chronic Kidney Disease* (Nutrition K/DOQI) (55), o *European Best Practice Guidelines in Nutrition* (EBPG) (56), bem como as Diretrizes de terapia nutricional para pacientes em HD da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE) (57, 58), recomendam que se empregue métodos objetivos e subjetivos para avaliar o estado nutricional, de forma a se obter um diagnóstico nutricional mais preciso.

Historicamente, a classificação do estado nutricional pelo IMC é o método mais fácil e difundido mundialmente, apesar de uma série de limitações em populações específicas, como em idosos, pois não reflete com acurácia a composição corporal. Vale lembrar que a classificação do IMC é diferenciada para idosos  $\geq 65$  anos determinada por Lipschitz (59) (**quadro 2**).

**Quadro 2.** Classificação do IMC para idosos.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação Nutricional
< 22	Baixo peso
22 27	Peso adequado
> 27	Excesso de peso

IMC: índice de massa corporal. Fonte: Adaptado de *Lipschitz* (1994)

Os métodos objetivos do estado nutricional mais empregados na prática clínica em pacientes com DRC incluem a antropometria, análise de impedância bioelétrica, força de preensão manual, dados de ingestão alimentar e exames laboratoriais. Com relação aos métodos compostos de avaliação do estado nutricional, o índice de desnutrição e inflamação (*Malnutrition Inflammation Score* - MIS) constitui um importante instrumento subjetivo utilizado nesse grupo de pacientes (60).

Em 2001, Kalantar-Zadeh et al. propuseram uma versão de avaliação nutricional chamada de *Dialysis Malnutrition Score*, a qual posteriormente deu origem ao *Malnutrition Inflammation Score* (MIS) (61). O MIS possui quatro seções (história nutricional, exame físico, IMC e exames laboratoriais) e 10 componentes. Cada componente possui quatro níveis de gravidade, de 0 (normal) a 3 (gravemente alterado). A soma de todos os 10 componentes do MIS pode variar de 0 (normal) a 30 (gravemente desnutrido); uma pontuação mais alta reflete um grau mais grave de desnutrição e inflamação (62).

No MIS, quanto maior a pontuação, pior é a condição nutricional. Em trabalho incluindo pacientes em HD, demonstrou-se que valores indicativos de desnutrição se associaram com maior risco de hospitalizações, maior tempo de permanência hospitalar e de mortalidade (57, 63). Evidências recentes sugerem que concentrações elevadas de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e estado nutricional gravemente comprometido são fortemente correlacionados com maior mortalidade em pacientes em HD (63).

### **1.3 Sarcopenia e a Doença Renal Crônica**

#### **1.3.1 Definição**

Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) publicou uma definição de sarcopenia que foi amplamente utilizada em todo o mundo; essa definição fomentou avanços na identificação e cuidado de pessoas em risco ou com sarcopenia (10). No início de 2018, esse mesmo grupo se reuniu novamente (EWGSOP2) (64) para determinar uma revisão e atualização na

definição de sarcopenia, considerada necessária para refletir as evidências que se acumularam desde então (65-68).

A sarcopenia agora é formalmente reconhecida como uma doença muscular com um Código Internacional de Doenças, CID-10 M62.84, que pode ser usado para cobrar por cuidados de saúde em alguns países (69, 70). Para este fim, o EWGSOP2 usou as evidências mais recentes para delinear critérios e ferramentas que definem e caracterizam a sarcopenia na prática clínica e em populações de pesquisa (64).

A sarcopenia é um distúrbio do músculo esquelético progressivo e generalizada associado ao aumento da probabilidade de quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade. A definição operacional original de sarcopenia pelo EWGSOP (10) foi uma grande mudança na época, já que adicionava a função muscular às definições anteriores baseadas apenas na detecção de baixa massa muscular. Nestas diretrizes revisadas, a força muscular ganha maior importância no diagnóstico, por se reconhecer que é melhor e mais exponencial do que a massa muscular na previsão de resultados adversos (71, 72).

A qualidade muscular também está prejudicada na sarcopenia; este termo tem sido usado para descrever as alterações dos aspectos micro e macroscópicos da arquitetura e composição muscular. Por causa dos limites tecnológicos, avaliar a quantidade e qualidade muscular permanece problemático como parâmetros primários para definir sarcopenia (73-75) devido ao custo e necessidade de tecnologia especializada. Detectar o baixo desempenho físico prevê resultados adversos, de modo que tais medidas são usadas para identificar a gravidade da sarcopenia.

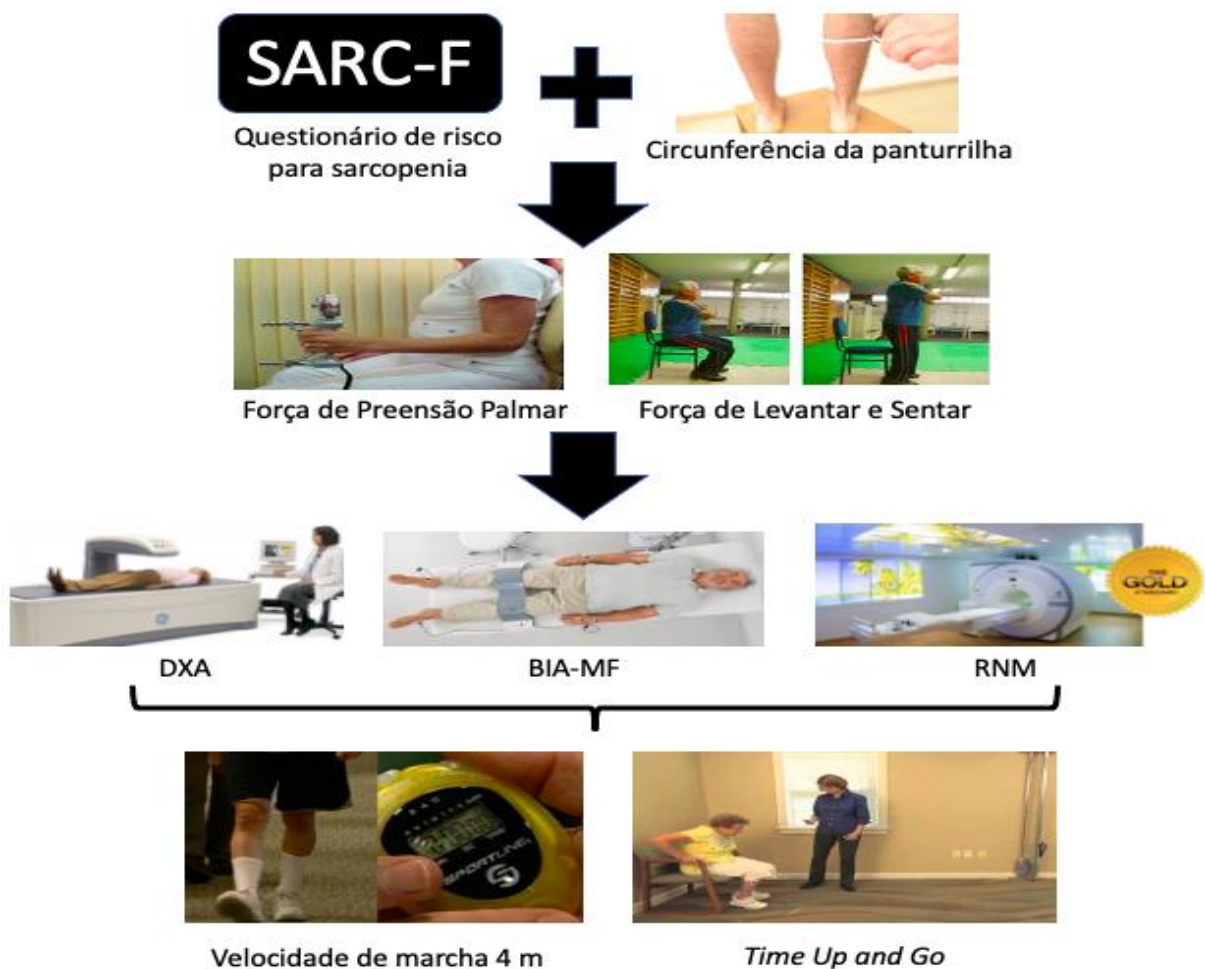
Na prática clínica, a busca de casos pode começar quando um paciente relata sintomas ou sinais de sarcopenia, isto é, número progressivo de quedas, sensação de velocidade de caminhada lentificada, dificuldade de levantar de uma cadeira e perda de peso ou perda de massa muscular progressiva). Nesses casos, testes adicionais para sarcopenia são recomendados (76, 77). A **figura 2** resume e exemplifica, de forma prática, o fluxo de triagem, investigação e confirmação diagnóstica da sarcopenia em idosos.

### **1.3.2 Diagnóstico**

#### **1.3.2.1 Triagem para Sarcopenia (SARC-F)**

Inicialmente, o EWGSOP2 recomenda o uso do questionário SARC-F (78) como uma maneira de obter um autorrelato de pacientes em relação aos sinais que são característicos da sarcopenia. O SARC-F pode ser prontamente usado na comunidade e em outros ambientes clínicos.

**Figura 2.** Fluxograma prático para triagem e confirmação diagnóstica de sarcopenia



DXA: absorciometria por dupla emissão de RX; BIA-MF: análise de bioimpedância elétrica multifrequencial; RNM: ressonância nuclear magnética. Fonte: próprio autor

O SARC-F é um questionário de 5 itens que é autorrelatado pelo paciente e serve como uma triagem para o risco de sarcopenia (78). As respostas baseiam-se na percepção do paciente de suas limitações em força, capacidade de caminhada, levantar-se de uma cadeira, subir degraus de uma escada e número de experiências com quedas. Esta ferramenta de triagem foi avaliada em três grandes populações - o sistema de saúde afro-americano, pelo estudo longitudinal do Envelhecimento de



Baltimore e o Estudo Nacional de Avaliação em Saúde e Nutrição, e foi usada em um estudo de mulheres e homens chineses (79).

Nestas populações, o SARC-F foi válido para identificar pessoas em risco de sarcopenia associada aos resultados adversos. O SARC-F tem uma sensibilidade baixa a moderada e uma alta especificidade para prever baixa força muscular (80), porém o SARC-F detecta principalmente os casos graves de sarcopenia. É um método barato e conveniente para triagem do risco de sarcopenia (81).

Já que o SARC-F é autorrelatado pelo paciente, os resultados refletem percepções subjetivas de resultados adversos que realmente importam para o paciente. Alternativamente, pode-se preferir um instrumento mais formal para uso em populações clínicas onde a sarcopenia é mais provável (75).

Pacientes com escore do SARC-F  $\geq 4$  tem triagem positiva para sarcopenia e sinalizam uma população de maior risco para perda de massa muscular e força e/ou funcionalidade e suas consequências e devem ter uma investigação mais criteriosa com avaliação de quantidade e qualidade da massa muscular (78).

Após realização do SARC-F, e em se obtendo um resultado positivo (escore  $\geq 4$ ), o EWGSOP2 propõe um algoritmo para investigação, diagnóstico e determinação da gravidade em sarcopenia (64). O raciocínio para esse algoritmo é lógico e prático para torná-lo simples, a fim de promover o seu uso de rotina em contextos clínicos. Especificamente, é recomendado a sequência de Triagem - Avaliação - Confirmação - Gravidade (**quadro 3**) para uso em práticas clínicas e em estudos de pesquisa (64).

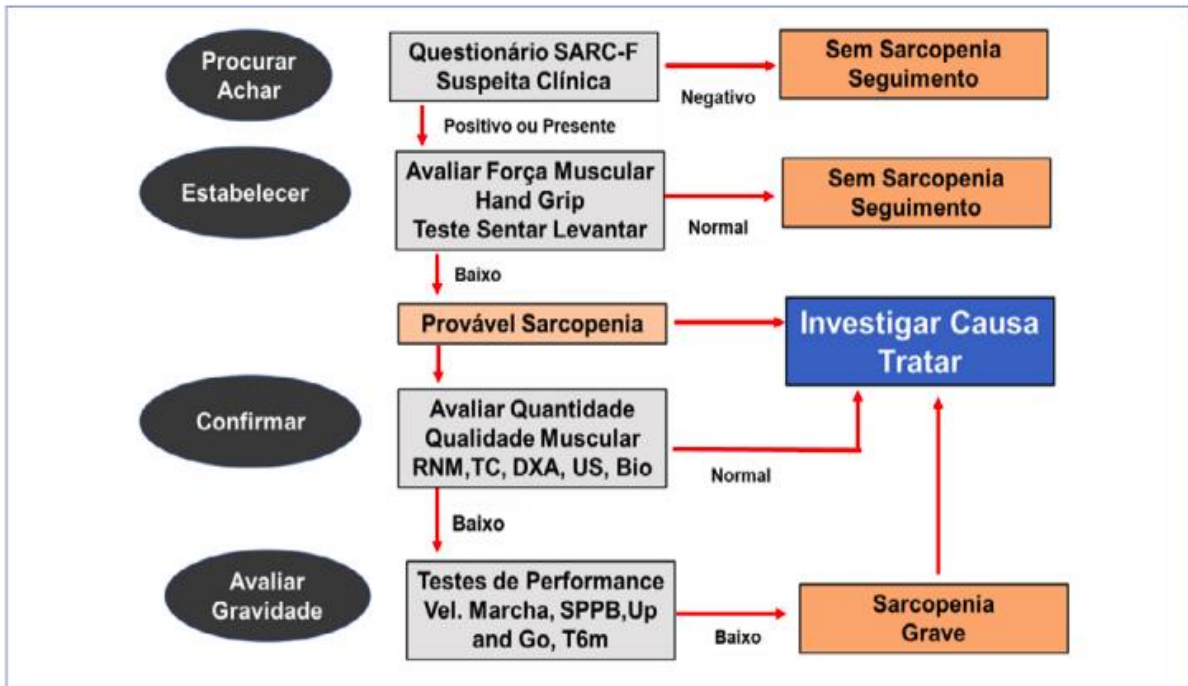
No entanto, vale ressaltar que o questionário SARC-F diz respeito apenas à função muscular (força e desempenho físico), sem avaliar e quantificar a massa muscular. Sendo assim, Barbosa-Silva et al. associaram a medida antropométrica da circunferência da panturrilha (CP) às questões do SARC-F, melhorando a sensibilidade do método de triagem para doenças catabólicas (perda de massa muscular), sem alterar sua especificidade (82).

A CP é um método mais objetivo, de baixo custo e prático para estimar a quantidade de massa muscular. Além disso, o Consenso do EWGSOP afirma que a CP é o método antropométrico que melhor correlaciona e quantifica de massa muscular em idosos, e quando associada ao questionário SARC-F, tende a melhorar a especificidade da triagem e o risco de uma provável sarcopenia (82).

Os valores normais da CP, validados para a população brasileira, são maiores que 33 cm para mulheres e maiores que 34 cm para homens (82). Em casos

de valores menores, o escore de pontuação do SARC-F é 10 pontos para essa alteração antropométrica, sendo que com essa inclusão da CP no SARC-F, obtemos uma triagem positiva de risco para sarcopenia com escore final  $\geq 11$  pontos (**quadro 4**).

**Quadro 3.** Algoritmo de triagem, diagnóstico, confirmação e gravidade de sarcopenia pelo EWGSOP2



SARC-F: questionário de triagem de risco para sarcopenia; RNM: ressonância nuclear magnética; DXA: absorciometria com dupla emissão de raio X; US: ultrassonografia; Bio: bioimpedância; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; TUG: *Time Up and Go*; T6m: teste de caminhada de 6 minutos. Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft et al; Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People (2019)

### 1.3.2.2 Força Muscular e Funcionalidade

A força muscular dos idosos é avaliada pela força de preensão palmar (FPP), mensurada por meio da dinamometria manual, que é um parâmetro entendido como um indicador geral de força e potência dos grupos musculares (76, 77, 83). Já o desempenho físico é definido como uma função de todo o corpo medida objetivamente em relação a locomoção. Este é um conceito multidimensional que não envolve apenas músculos, mas também nervos centrais, periféricos e sua função, incluindo o equilíbrio (84).

O desempenho físico ou funcionalidade pode ser medido de várias maneiras, sendo a velocidade da marcha um adequado parâmetro funcional pois é rápida, segura e um teste confiável para sarcopenia, e é amplamente utilizada na prática clínica (85). Para sua execução, uma fita de 4 metros pode ser fixada no piso do corredor do consultório e o paciente deve caminhar por esse trajeto com monitoramento de um cronômetro digital.

**Quadro 4.** Validação brasileira do SARC-F com circunferência da panturrilha.

O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5 kg ?		
[0] Nenhuma	[1] Alguma	[2] Muita ou não consigo
O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo ?		
[0] Nenhuma	[1] Alguma	[2] Muita ou não consigo
O quanto de dificuldade você tem para levantar da cama ou da cadeira ?		
[0] Nenhuma	[1] Alguma	[2] Muita ou não consigo
O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas com 10 degraus ?		
[0] Nenhuma	[1] Alguma	[2] Muita ou não consigo
Quantas vezes você caiu no ano passado ?		
[0] Nenhuma	[1] 1 a 3 quedas	[2] 4 ou mais quedas
<b>+</b>		
Média das 2 medidas da panturrilha direita: _____ cm		
[0] Mulheres $\geq 33$ cm	[0] Homens $\geq 34$ cm	
[10] Mulheres $< 33$ cm	[10] Homens $< 34$ cm	
Somatório dos pontos (0- 20) _____	<b>Sarcopenia: <math>\geq 11</math> pontos</b>	

Fonte: Adaptado de *Barbosa-Silva TG et al* (2016)

Em estudos prévios, a velocidade da marcha demonstrou prever resultados adversos relacionadas à sarcopenia como incapacidade física, comprometimento cognitivo, necessidade de institucionalização, quedas e mortalidade (86, 87).

Além disso, a alteração da velocidade de marcha com valor de corte  $\leq 0,8$  m/s, é aconselhada pelo EWGSOP2 (64) como um indicador de gravidade na sarcopenia pois a redução da marcha já configura baixa funcionalidade e/ou desempenho físico (64).

O **quadro 5** resume os valores de corte validados para idosos do sexo masculino e sexo feminino para diagnóstico de sarcopenia referente aos

componentes do fluxograma atual: força muscular (FPP), prova de funcionalidade com a velocidade de marcha e medida antropométrica da CP (88).

**Quadro 5.** Valores de corte de força muscular, funcionalidade e circunferência da panturrilha para homens e mulheres para diagnóstico de sarcopenia

<b>Componentes para avaliação de sarcopenia</b>	<b>Valores de corte para homens</b>	<b>Valores de corte para mulheres</b>
<b>Força muscular (FPP)</b>	< 27 kgf	< 16 kgf
<b>Funcionalidade (velocidade de marcha)</b>	≤ 0,8 m/s	≤ 0,8 m/s
<b>Massa muscular esquelética (CP)</b>	≤ 34 cm	≤ 33 cm

Fonte: Adaptado de *Gonçalves et al* (2019)

### 1.3.2.3 Análise de Bioimpedância Elétrica

A análise de bioimpedância elétrica (BIA) é um dos métodos de avaliação da composição corporal mais comercializados no mundo, tanto para uso na rotina como para pesquisas científicas. A BIA não mede diretamente a composição corporal, ou seja, ela a estima, indiretamente, através da condutividade de medidas elétricas que foram calibradas com base em outros métodos de avaliação da composição corporal. BIA em geral usa uma equação de conversão que é calibrada com uma referência de massa magra medida pela DXA em uma população específica (89).

O teste em si é barato, fácil de usar, prontamente reproduzível e apropriado para pacientes ambulatoriais e acamados. As técnicas de medição de BIA, usadas sob condições padrão, foram estudadas nas últimas décadas (90), e os resultados de BIA sob condições padrão foram encontrados para correlacionar bem com as previsões de ressonância magnética e da DXA.

Comparada a outros métodos de análise, a BIA é mais facilmente aplicada, além de poder ser repetida frequentemente devido à sua natureza não invasiva, uma vez que os pacientes não estão expostos a riscos adicionais para a saúde, como a radiação (90).

Vale lembrar que parte da composição corporal de uma população saudável e normal é constituída por tecido adiposo (massa gorda) que equivale de 10 a 25% em homens e 18 a 30% em mulheres (91). Teoricamente, a porção restante da composição corporal que não é de gordura constitui a massa corporal livre de gordura (MLG), ou ainda a massa celular magra (MCM), que é constituída pela massa celular corporal (MCC) e a massa extracelular corporal (MEC).

A MEC é o componente corporal sem gordura que existe no exterior das células e representa os elementos de transporte e sustentação do corpo (tecido ósseo, colágeno, tendões e derme) e líquidos (plasma, água intersticial e transcelular). A MCC é o compartimento celular ativo contendo os tecidos aeróbicos, oxidantes de glicose, realizadores de trabalho e alto gasto energético (92).

Em situações estáveis, a água corporal total (ACT) corresponde a 70% da MCM e é distribuída em dois compartimentos: água intracelular (AIC) e água extracelular (AEC) sendo que os volumes podem variar de acordo com o sexo e a idade; no processo de envelhecimento, a AIC está diminuída em ambos os sexos (92).

A ACT e a MCM são bons condutores de corrente elétrica e a gordura corporal se comporta como um isolante, oferecendo maior resistência à passagem da corrente elétrica (92). A oposição à corrente é chamada de impedância ( $Z$ ) e é composta por uma mistura de dois elementos (vetores): resistência ( $R$ ) e reatância ( $X_c$ ). Ambos têm as unidades expressas em ohms.

A BIA avalia a passagem de corrente elétrica de baixa intensidade (500 a 800mA) e alta frequência, mensurando os componentes primários: resistência ( $R$ ), reatância ( $X_c$ ) e o ângulo de Fase (AF) (93). Quando esta corrente é aplicada a um corpo, há sempre a oposição ao fluxo, chamada resistência ( $R$ ), que está inversamente relacionada à condutividade da corrente elétrica. Já a reatância ( $X_c$ ) é a capacidade da membrana celular de armazenar elétrons e é um bom indicador de massa magra e intracelular.

Quando uma corrente elétrica alternada multifrequencial (MF) é aplicada ao corpo, é gerada uma oposição por meio da  $R$  e da  $X_c$ , originando-se uma resultante chamada de impedância. O ângulo formado entre a  $R$  e a  $X_c$  é denominado Ângulo de Fase (AF) que, fisiologicamente varia entre  $4^\circ$  e  $10^\circ$ , e pode ser calculado pela fórmula:

$$\text{Ângulo de Fase (AF)} = \frac{\text{Reactância (Xc)} \times 180}{\text{Resistência (R)} \pi}$$

Clinicamente, o AF é uma ferramenta estabelecida de diagnóstico de desnutrição e de prognóstico clínico. O AF refere-se à representação em arco tangente, formado pela divisão da Xc pela R e pode variar de 0 a 90 graus. O resultado expressa mudanças na quantidade assim como na qualidade da massa corporal magra.

Um ângulo de 0° significa que só existe resistência no corpo (ex.: só líquidos, sem membranas celulares). Já o ângulo de 90° é o oposto: só existe capacitância (ex.: só membranas celulares, sem líquidos). Portanto, o AF, por um lado, é dependente do comportamento da capacitância dos tecidos (Xc), associado com a qualidade, tamanho das células e integridade da membrana celular. De outro lado, está dependente do comportamento da resistência que reflete, principalmente, a hidratação tecidual (94, 95).

Em geral, os resultados baixos do AF podem estar associados à morte celular ou à alteração na permeabilidade da membrana. Por outro lado, resultados elevados podem estar associados com aumento da massa celular do corpo (maior quantidade de membranas celulares intactas) (96, 97).

A passagem da corrente elétrica pela membrana celular está na dependência da frequência da corrente elétrica pois as membranas são lipídicas e, portanto, pobres condutores, porém ótimos capacitores de energia. Por isso, em frequências baixas, a corrente flui principalmente nos espaços extracelulares, porém em altas frequências, a corrente passa através da membrana celular e flui pelos espaços intracelulares (97).

De acordo com o ponto de corte do EWGSOP2 (64), é considerado diminuição de massa muscular esquelética quando pela BIA, a MME em homens tem valor < 20 kg e mulheres < 15 kg (64). Todavia, pode-se calcular o índice de massa muscular esquelética (IME) pela BIA através do valor estimado para massa muscular esquelética total (não só apendicular) dividido pela altura ao quadrado, com o objetivo de normalização pela altura do paciente. Os valores de corte sugestivos de IME reduzido para idosos pela BIA são < 10,76 kg/m<sup>2</sup> para homens e < 6,76 kg/m<sup>2</sup> para mulheres (10).

#### 1.3.2.4 Absorciometria por dupla emissão de RX (DXA)

A absorciometria por dupla energia de raio X (DXA) é um instrumento amplamente disponível para determinar a quantidade de massa muscular por análise de composição corporal (massa corporal total de tecido magro ou massa magra apendicular) de forma não invasiva, porém de custo elevado. Fundamentalmente, a massa muscular é correlacionada com tamanho corporal, ou seja, indivíduos com um tamanho corporal maior normalmente tem massa muscular maior (88).

Assim, ao quantificar massa magra apendicular, o nível absoluto de MMA pode ser ajustado para o tamanho do corpo usando altura ao quadrado ( $MMA / altura^2$ ), sendo este valor denominado índice de Baumgartner (98). O índice de massa magra apendicular (IMMA) escolhe apenas a massa magra de membros superiores e inferiores (apendicular) para tornar o valor de massa magra mais próximo à massa muscular esquelética, eliminando assim o viés da leitura da massa magra de tronco que engloba também vísceras e líquidos corporais.

Uma vantagem da DXA é que ela pode fornecer um conteúdo reproduzível estimado da MMA em poucos minutos, quando se utiliza o mesmo instrumento e pontos de corte (99). Algumas desvantagens são que a DXA ainda não é portátil e não é aplicável para uso na comunidade, conforme necessário para o atendimento em países de alta prevalência do envelhecimento populacional.

Além disso, a DXA faz a leitura da massa magra (e não da massa muscular), e por isso as medições da DXA podem ser influenciadas pelo estado de hidratação do paciente, já que o tecido magro engloba massa muscular, vísceras e líquidos corporais. Pacientes hipervolêmicos podem ter um resultado de massa muscular estimada aumentada, enquanto pacientes idosos desidratados podem ter um resultado de massa muscular reduzida por componentes líquidos contraídos (100, 101).

De acordo com o ponto de corte do EWGSOP2 (64), é considerado diminuição de MMA pela DXA, quando o índice de Baumgartner, ou IMMA, for  $< 7,0 \text{ kg/m}^2$  para homens e  $< 5,5 \text{ kg/m}^2$  para mulheres (64). O **quadro 6** resume os valores de corte para baixa massa muscular pelos métodos de composição corporal validados (BIA e DXA).

### 1.3.2.5 Ressonância Nuclear Magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) usa diferenças na sequência de pulso de radiofrequência para distinguir entre o tecido adiposo e a massa livre de gordura. Assim como na tomografia computadorizada (TC), a RNM também é uma modalidade de imagem de avaliação da composição corporal em corte transversal, permitindo a medição precisa da gordura corporal e da massa muscular (102).

**Quadro 6.** Valores de corte para baixa massa muscular em idosos do sexo masculino e sexo feminino pela composição corporal (DXA e BIA)

<b>Massa muscular reduzida por composição corporal</b>	<b>Valores de corte para homens</b>	<b>Valores de corte para mulheres</b>
<b>Índice de Massa Muscular Esquelética</b>	< 10,76 kg/m <sup>2</sup>	< 6,76 kg/m <sup>2</sup>
<b>Massa muscular esquelética por BIA</b>	< 20 kg	< 15 kg
<b>Índice de Massa Magra Apendicular pela DXA</b>	< 7,0 kg/m <sup>2</sup>	< 5,5 kg/m <sup>2</sup>

DXA: absorciometria por dupla emissão de raio X; BIA: análise de bioimpedância elétrica. Fonte: adaptado de *Gonçalves et al* (2019)

Ao contrário da TC, a RNM tem a vantagem de não expor a radiação, tornando-a mais apropriada para um acompanhamento de longo prazo. Além disso, a RNM pode avaliar a estrutura e a composição detalhada dos tecidos, facilitando a quantificação do volume e da qualidade muscular de grupos musculares específicos e individuais. Notavelmente, a RNM também pode fornecer informações sobre edema, inflamação muscular, infiltração gordurosa, fibrose e atrofia (102, 103).

A RNM é considerada o padrão-ouro para avaliação de composição corporal da massa muscular esquelética, sendo um dos poucos métodos capazes de identificar adequadamente a presença de infiltração gordurosa entre as fibras musculares. É capaz de avaliar a quantidade e qualidade da massa muscular total ou regional com boa acurácia e sem envolver os riscos da radiação ionizante (104).

Todavia, seu alto custo, a complexidade técnica envolvida na sua realização, e o fato de não ser portátil nem de fácil acesso à população geral, tornam a adoção do método limitada ao âmbito de pesquisas (particularmente em estudos de validação de métodos mais simples) (104).



### 1.3.2.6 Ultrassonografia Muscular (US)

A ultrassonografia muscular recentemente ganhou grande atenção no contexto da avaliação da massa muscular esquelética (105). De fato, uma estimativa quantitativa de massa muscular continua a ser um critério fundamental para o diagnóstico desta condição, juntamente com a perda de força e do desempenho funcional.

No entanto, os métodos atualmente utilizados da medição da massa muscular na prática clínica, ou seja, a DXA e a BIA podem ser enviesados em condições como obesidade e alterações no equilíbrio hídrico e nem sempre estão disponíveis na atenção primária, além de terem custo, maior na DXA. Por outro lado, a ultrassonografia muscular é rápida, barata e tem técnica simples, que pode ser realizada em todas as várias patologias clínicas, para avaliação de quantidade e qualidade dos músculos esqueléticos (105, 106).

As técnicas de ultrassonografia para análise de composição corporal são usadas preferencialmente nos músculos dos membros inferiores, pois foram desenvolvidos procedimentos de avaliação nestes segmentos musculares corporais no campo da fisiologia muscular e biomecânica, medicina esportiva e reabilitação física. Nestas situações, a ultrassonografia muscular surgiu como um excelente método para determinar o tamanho, volume, arquitetura e composição muscular em termos de tecido contrátil e não contrátil (106).

Essa técnica também foi desenvolvida para monitorar as mudanças na arquitetura muscular após um período de desuso, diferentes regimes de resistência por treinamento físico, terapias farmacológicas pró-anabólicas, e estudar a correlação entre força muscular e contração, em voluntários jovens e idosos (107).

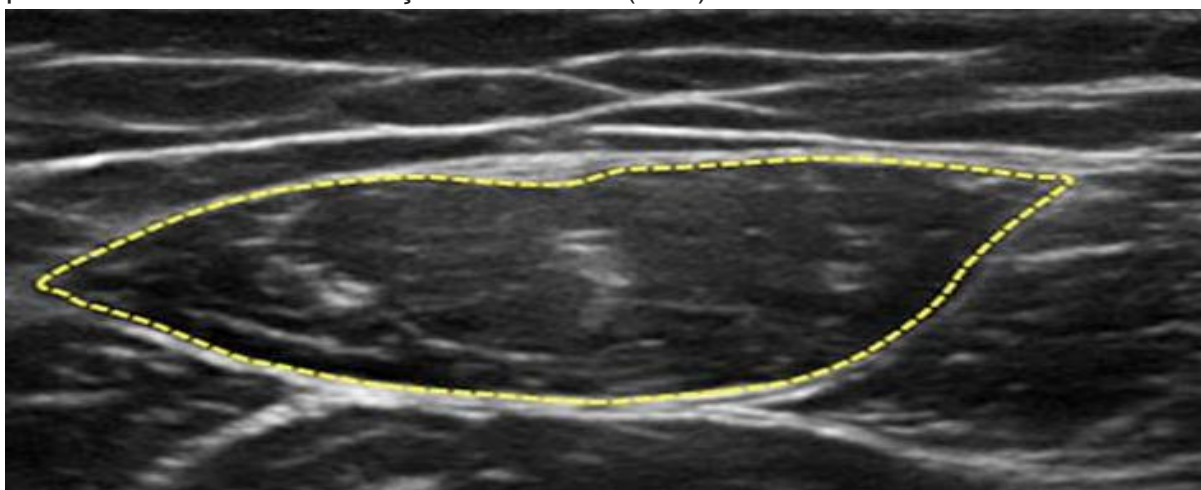
Além disso, o declínio da massa muscular relacionado à idade não ocorre em todos as regiões anatômicas no mesmo ritmo, como confirmado por estudos com ressonância nuclear magnética (108). Isso porque a sarcopenia primária é mais evidenciada nos membros inferiores do que para músculos dos membros superiores (109). Assim, no mesmo paciente pode haver alguns músculos que são afetados pela sarcopenia e outros que não são.

Em idosos, os músculos do quadríceps femoral tem um declínio das medidas baseadas na espessura muscular e na área de secção transversal avaliada por

ultrassonografia e demonstrado e confirmado por achados de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética (110). Por outro lado, outros sítios anatômicos, como membros superiores, não foram afetados por este fenômeno (110).

Através das técnicas padronizadas pela ultrassonografia, analisa-se os seguintes parâmetros: a espessura muscular do quadríceps (EMQ), comprimento da fáscia muscular (CF), ângulo de penação (AP), ecogenicidade muscular (EM) e a área de secção transversal (AST) do músculo reto femoral (MRF) conforme demonstrado na **figura 3**.

**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica do músculo reto femoral do quadríceps delimitado para cálculo da área de secção transversal (AST) através de transdutor linear.



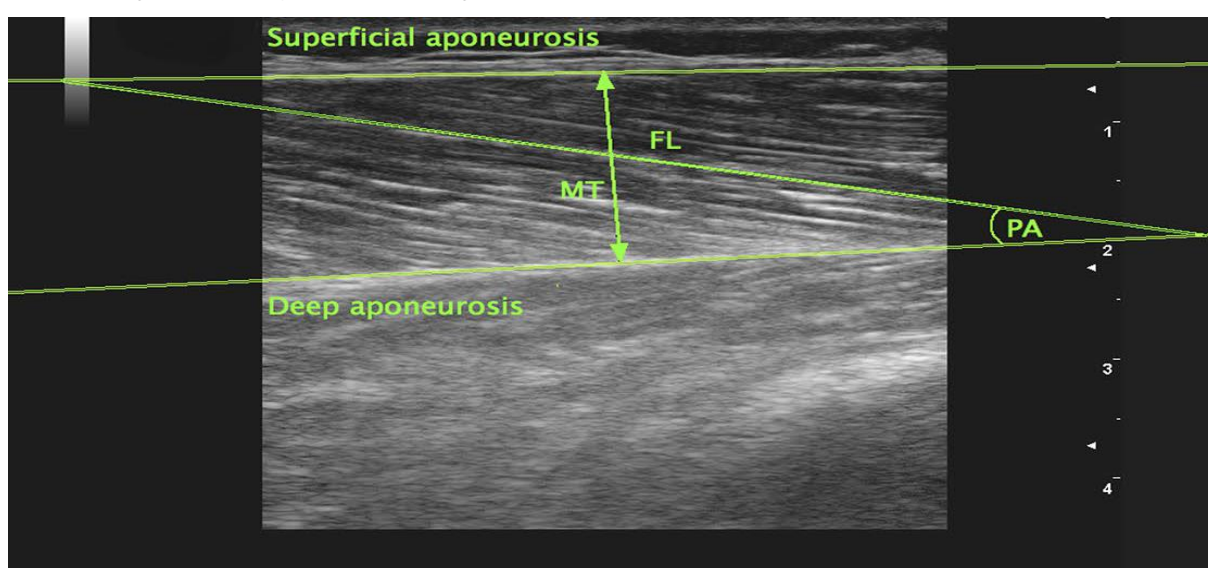
Fonte: Adaptado de *Hammond et al* (2014)

O arranjo estrutural das fibras musculares também é um importante parâmetro funcional para a análise da unidade músculo-tendínea. Um músculo penado ocorre quando os fascículos formam um ângulo comum com o tendão e como resultado na contração, produz mais tensão muscular do que um músculo paralelo. A organização dessas fibras é denominada arquitetura muscular e ocorre a nível macroscópico, influenciando a capacidade de geração de força do músculo (111, 112). O músculo reto femoral e vasto medial são exemplos de músculos penados.

Modificações morfológicas na unidade muscular, como ocorre na sarcopenia podem causar alterações de suas propriedades mecânicas (113). As propriedades mecânicas dos músculos determinam sua capacidade de produção de força em diferentes comprimentos e velocidades, podendo assim influenciar de maneira significativa as atividades de vida diária, especialmente em idosos (113-115).

O ângulo de penação (AP) avaliado pela US é uma medida que demonstra o ângulo formado entre uma linha traçada da aponeurose superficial e profunda do MRF, na inserção das fibras musculares no tendão (**figura 4**). Com essa medida, pode-se avaliar indiretamente o ganho ou perda de força muscular pois quanto maior o AP (músculos hipertrofiados), maior a força de contração neste grupo muscular (116).

**Figura 4.** Imagem sagital de ultrassonografia do músculo quadríceps com mensuração do ângulo de penação



CF: comprimento do fascículo; AP: ângulo de penação; EMRF: espessura muscular do reto femoral; Aponeuroses superficial e profunda do músculo reto femoral. Fonte: Adaptado de *Ticinesi A et al (2018)*

### 1.3.3 Sarcopenia Urêmica

Alteração do músculo esquelético na DRC foi descrita há quase meio século, sob o nome de miopatia urêmica (117, 118) que acomete cerca de 50% dos pacientes em diálise. No estudo dos mecanismos patogênicos, sintomas e suas consequências nota-se que o dano muscular associado à DRC tem certas analogias com a redução progressiva da massa e a força muscular que acompanham o envelhecimento (sarcopenia primária ou *age-related*). Essa semelhança sugeriu substituir o termo miopatia urêmica por sarcopenia urêmica (119). A sarcopenia urêmica associada ao envelhecimento é ainda mais precoce e está associada a uma patologia em evolução

subaguda ou crônica como câncer, insuficiência cardíaca, doença respiratória crônica ou DRC (120-122). Neste último caso, o paciente tem um aumento da perda de tecido muscular em aproximadamente 25% comparado ao observado em uma população saudável pareada por idade e sexo, sendo 15 a 20 anos mais idosos (123). A **figura 5** demonstra uma representação esquemática dos mecanismos etiológicos da sarcopenia urêmica.

Em relação as principais consequências da sarcopenia na DRC nota-se que frequentemente os pacientes se queixam de perda de força em membros inferiores e dificuldade de ter uma atividade física normal devido à fatigabilidade precoce, confirmada em explorações funcionais. Os valores do VO<sub>2</sub> máximo, bem como testes de força e capacidade física não excedem 50% dos encontrados em indivíduos saudáveis (119, 121).

Muitas vezes, o exame físico e os dados laboratoriais como enzimas musculares são normais. Medidas da composição corporal podem confirmar a redução da massa muscular esquelética e/ou piora da qualidade das fibras musculares. Além de reduzir o número e tamanho das fibras musculares, estudos com utilização de biópsia muscular podem mostrar anormalidades estruturais múltiplas (124, 125).

As células satélites também são alteradas e a circulação capilar é reduzida. As fibras do tipo I e II são afetadas, mas as fibras do tipo II estão mais comprometidas. Embora um estudo ultra estrutural não mostre anormalidades mitocondriais, níveis musculares de oxidantes mitocondriais são reduzidos em relação àqueles observados em indivíduos normais e estão negativamente correlacionados com DRC (126).

É interessante notar que essas várias alterações micro e macro estruturais musculares não estão limitadas apenas aos músculos locomotores, mas também são descritas em músculos semi-locomotores (por exemplo, músculo deltóide), sugerindo que apenas uma redução da atividade física não é o único determinante patogênico para a perda muscular e que o processo inflamatório crônico e as alterações hormonais possam estar envolvidas (127).

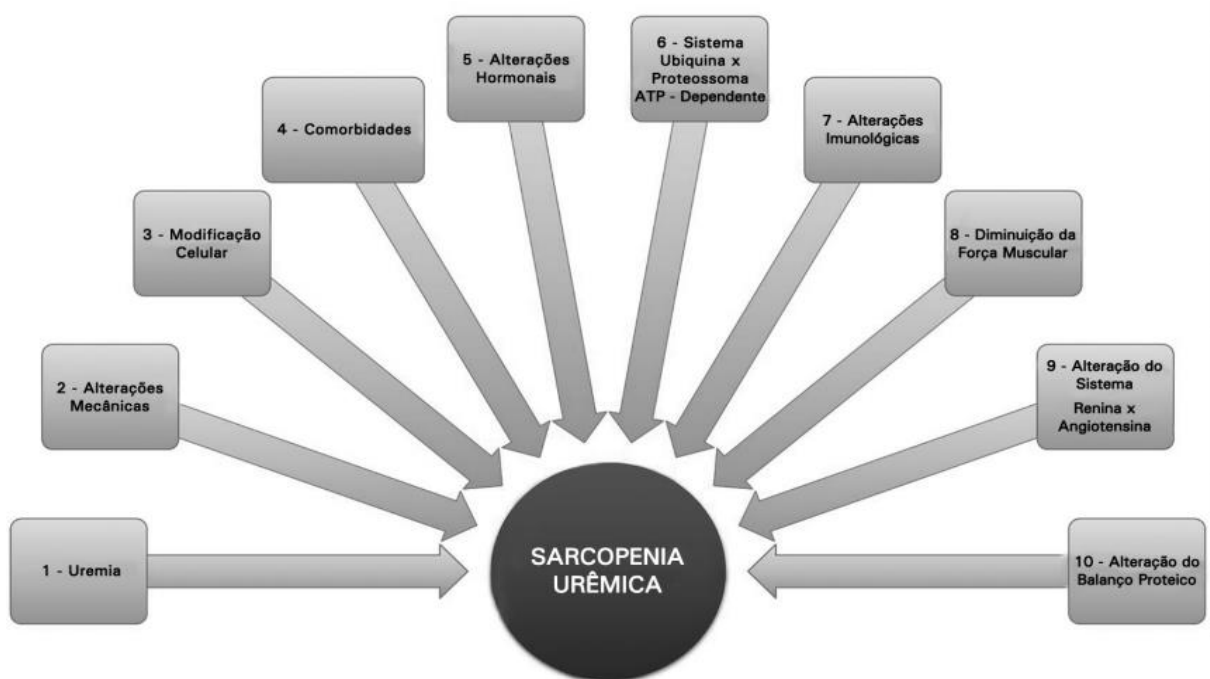
A perda de massa muscular do paciente com DRC resulta de mecanismos múltiplos associando as alterações musculares com uma redução dos mecanismos de síntese muscular e maior estímulo à degradação proteica, ou seja, um catabolismo muscular acelerado. A redução na ingestão de energia e de proteínas pode estar relacionada as exigências dietéticas excessivamente restritivas ou mal interpretadas

pelo paciente e familiares, mas na maioria das vezes relacionada à anorexia que aumenta com a progressão da DRC, refletindo cerca de 35 a 50% dos pacientes em diálise (128).

A anorexia no paciente com DRC é multifatorial e está envolvida nas perturbações dos reguladores do apetite, alterações intestinais, sintomas gastrointestinais em relação à retenção de resíduos nitrogenados, depressão e polifarmácia (129). Comparando indivíduos cuja função renal é normal e pacientes com DRC, estes mostram uma redução na taxa de síntese para cadeias pesadas de miosina, proteínas mitocondriais, bem como para atividade oxidativa mitocondrial.

A diminuição da síntese de cadeias pesadas de miosina poderia explicar a diminuição da força muscular, a redução da atividade e síntese das proteínas mitocondriais, responsáveis pelas alterações do metabolismo energético que constituem um fator limitante de *endurance*, à conjunção dos fatores contribuintes a fadigabilidade de pacientes com DRC (126).

**Figura 5.** Etiologia da sarcopenia urêmica. Representação esquemática dos mecanismos etiológicos da sarcopenia urêmica.



Fonte: Adaptado de Souza et al (2015)

Além da redução na síntese proteica, há um aumento da degradação de proteínas que parece desempenhar um papel mais decisivo na perda de massa muscular do que redução da síntese (130) e múltiplos mecanismos promovem essa

proteólise muscular. Entre os mediadores envolvidos, a inflamação crônica, a acidose metabólica, a deficiência de vitamina D, concentração aumentada de angiotensina II, o aumento de glicocorticóides e uma atividade física reduzida, são fatores frequentes no paciente com DRC.

Esses diferentes fatores agem individualmente, mas também tem a sinergia para interromper as vias de sinalização intracelular do fator de crescimento insulina símile 1 (IGF-1), essencialmente pela via do fosfatidilinositol 3-quinase e da proteína quinase B (PI3K/Akt), causando uma ação inibitória desses fatores que normalmente acontece em ambos os sistemas proteolíticos maiores como a via apoptótica da caspase-3 e do sistema ubiquitina-proteassoma. A presença da fração solúvel de um fragmento de actina de 14 kDa no músculo é um marcador específico do aumento de proteólise muscular (131-133).

A miostatina, cuja expressão na membrana muscular é 2 a 3 vezes maior em pacientes com DRC, participa da diminuição da sensibilidade à insulina (134, 135). As alterações inibitórias nas vias de sinalização intracelular ativada pelo IGF-1 também perturbam a atividade de proliferação e diferenciação das células satélites, e assim promovem o desenvolvimento de fibrose no músculo no processo de regeneração celular (136). A miostatina é membro da família do fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e é um poderoso regulador negativo da massa muscular que controla a proliferação e diferenciação mioblástica. Durante o envelhecimento, as taxas da miostatina e sua expressão genética são aumentadas exponencialmente (134).

As alterações hormonais do envelhecimento são caracterizadas por um declínio gradual na produção hormonal e/ou da sensibilidade muscular para os hormônios anabólicos como IGF-1, testosterona e estrógenos. O envelhecimento é muitas vezes acompanhado também por resistência periférica à ação da insulina. O aumento da massa gorda, a redução da atividade física e a acidose metabólica no DRC, além das alterações inflamatórias crônicas, são prejudicados com a idade avançada, provavelmente por interferir na transmissão do sinal da insulina e, assim, contribuir para a diminuição do efeito inibidor na proteólise, além da ação indireta pelo sistema ubiquitina-proteassoma dependente de adenosina trifosfato (ATP) (137, 138).

Vários estudos demonstram uma correlação negativa entre marcadores inflamatórios, de um lado, e massa muscular e funcionalidade, por outro lado. A inflamação age através das citocinas inflamatórias como as interleucinas IL-1, IL-6 e

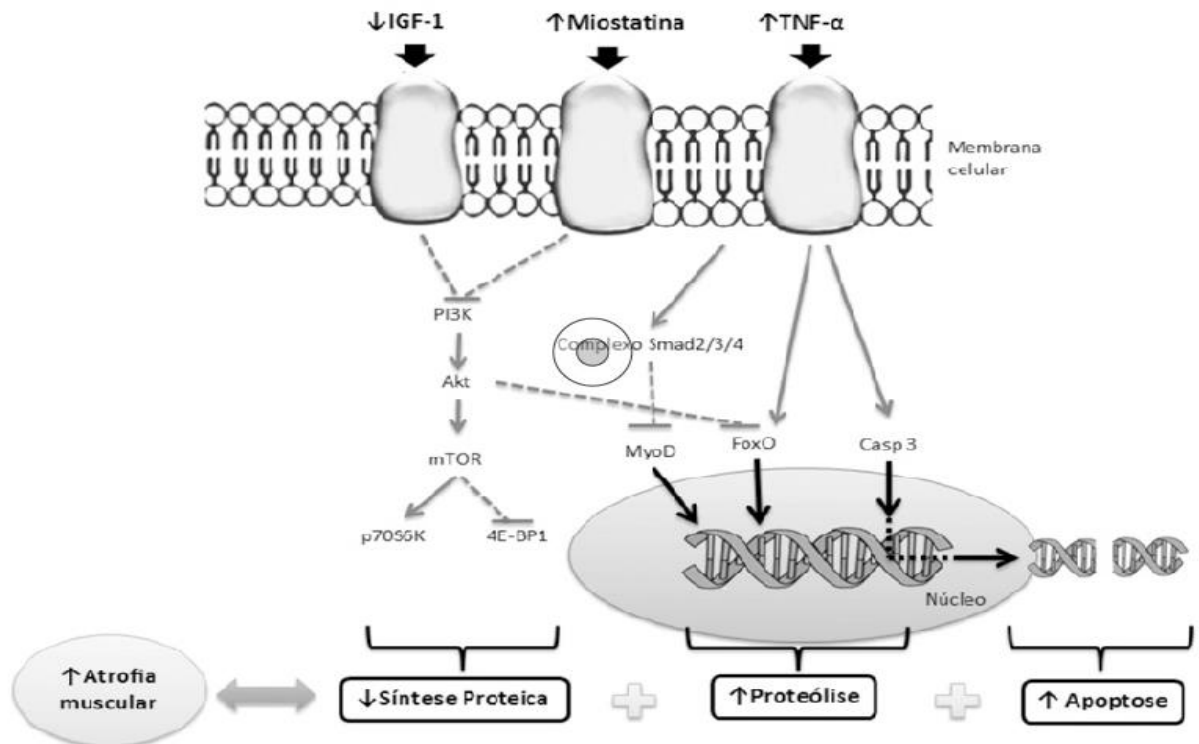
o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) que agem na via de sinalização intracelular através do aumento na produção intramuscular de miostatina (136) conforme **figura 6**.

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina que tem papel importante no estímulo à resposta inflamatória, regulando a síntese hepática de proteínas de fase aguda. Em portadores de DRC dialítica, a IL-6 tem se mostrado um dos preditores mais potentes de inflamação, doença cardiovascular e mortalidade (139, 140). A PCR ultrasensível também é um marcador reconhecido de inflamação sistêmica e pode prever risco cardiovascular e mortalidade em portadores de DRC (141).

Analogias entre o envolvimento muscular relacionado ao DRC e a sarcopenia em idosos são múltiplas, dizendo respeito tanto à sintomatologia e suas consequências na morbimortalidade como também a alteração dos mecanismos de síntese e degradação de fibras musculares como um importante mecanismo patogênico (136).

Essas analogias explicam que o envolvimento muscular é particularmente frequente em pacientes com DRC relacionados à idade, expostos a ambos os riscos e se torna uma prioridade uma triagem efetiva e os cuidados nutricionais e ergogênicos, que devem ser sistematizados o mais cedo possível, para evitar desenvolvimento de uma sarcopenia urêmica com suas consequências (136, 141).

**Figura 6.** As bases moleculares do catabolismo muscular no paciente idoso com doença renal crônica



IGF-1: fator de crescimento insulina-símile-1; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral; PI3K: fosfatidil inositol 3-quinase; Akt: proteína quinase B; mTOR: *mammalian-target of rapamycin*; p70S6K: proteína ribossomal S6 quinase; 4E-BP1: fator de iniciação de tradução eucariótica 1; Smad2/3/4: fator de inibição intracitoplasmática; MyoD: proteína 1 de determinação de mioblastos; Foxo: fator de transcrição *forkhead*; Casp3: caspase 3.

Fonte: Adaptado de Zhang *et al* (2010)



## **1.4 Justificativa**

A população de indivíduos idosos apresenta com frequência comorbidades, desnutrição e fragilidade. A incidência de DRC entre indivíduos idosos vem aumentando e cada vez mais esta população inicia terapia renal substitutiva com hemodiálise. HDF é um método relativamente novo de diálise que, de um lado pode promover maior perda de albumina, mas de outro está associado a melhora dos marcadores inflamatórios e nutricionais. O diagnóstico de sarcopenia na população em HDF ainda carece de confirmação dos achados na população geral. Desta forma, o presente estudo pretende avaliar a aplicabilidade de um método diagnóstico de perda de massa muscular esquelética (ultrassonografia muscular do quadríceps) em idosos com DRC submetidos à HDF.

## **1.5 Objetivos:**

### **1.5.1 Objetivos Gerais**

Avaliar e seguir por ultrassonografia muscular do quadríceps a quantidade de massa muscular esquelética e a qualidade muscular em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) com DRC submetidos à HDF.

### **1.5.2 Objetivos Específicos**

- Correlacionar resultados obtidos da ultrassonografia com a densitometria por dupla emissão de RX (DXA) e a análise de bioimpedância elétrica (BIA).
- Caracterizar e verificar evolução em 12 meses da perda de massa muscular esquelética nos pacientes idosos com DRC submetidos à HDF.
- Correlacionar os marcadores inflamatórios com o seguimento da massa muscular esquelética em quantidade e qualidade de fibras musculares pela ultrassonografia muscular do quadríceps.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo observacional com avaliação e seguimento de 30 pacientes idosos ( $\geq 65$  anos), com diagnóstico de DRC e recrutados nos primeiros 30 dias de início da terapia renal substitutiva por HDF entre abril e julho de 2019, no Hospital Sancta Maggiore Liberdade da Prevent Senior. Foram realizados três métodos de avaliação da composição corporal: a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), a análise de bioimpedância elétrica (BIA) e a ultrassonografia muscular (US) realizada beira à leito, realizadas na admissão no centro de HDF (T0) e após 6 e 12 meses (T1 e T2, respectivamente). A **figura 7** exemplifica o desenho do estudo, anamnese, exame físico, exames de análises clínicas gerais e específicos e de composição corporal realizados em cada tempo

### 2.2 Participantes

Pacientes idosos com DRC recrutados nos primeiros 30 dias de início de HDF.

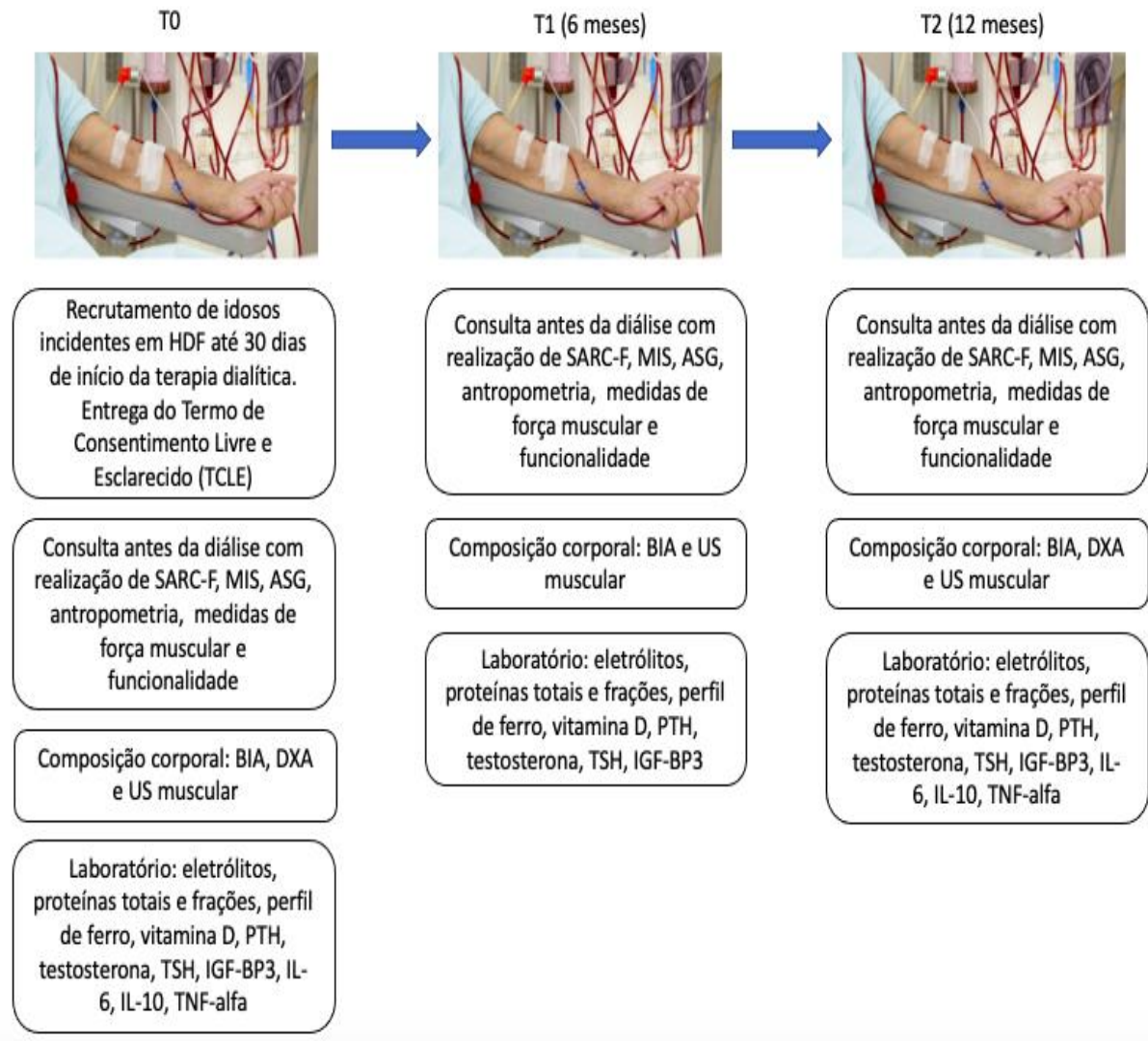
#### 2.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade  $\geq 65$  anos
- Diagnóstico de DRC, em HDF.

#### 2.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes acamados
- Doenças neurológicas crônico-degenerativas
- Pacientes com deficit neurológico periférico
- Obesidade grave ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ )
- Pacientes oncológicos durante radio e/ou quimioterapia
- Pacientes portadores de prótese ortopédica
- Uso de imunossupressores após transplantes

**Figura 7.** Desenho do estudo para recrutamento, seleção, monitoramento e seguimento por 12 meses (T0, T1 e T2) de pacientes renais crônicos incidentes em hemodiafiltração online



HDF: hemodiafiltração; SARC-F: questionário de triagem de risco de sarcopenia; MIS: *Malnutrition Inflammation Score*; ASG: avaliação subjetiva global; BIA: análise de bioimpedância elétrica; DXA: absorciometria por dupla emissão de RX; US: ultrassonografia; PTH: hormônio da paratireoide; TSH: hormônio tireoestimulante; IGF-BP3: fator de crescimento insulina símile ligado a proteína tipo 3; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; TNF: fator de necrose tumoral. Fonte: próprio autor

### **2.3 Análise crítica dos riscos envolvidos**

Ao analisar o projeto proposto considera-se que o risco para o paciente da pesquisa é mínimo, com uma probabilidade baixa de invasão de privacidade e quebra de confidencialidade, que poderia levantar o estigma relacionado à fragilidade do idoso com DRC em HDF. Este risco foi minimizado ao utilizarmos as matrículas dos pacientes para a identificação dos participantes da pesquisa no banco de dados, ao invés de seu nome, além de garantir que a análise dos dados foi realizada por uma equipe de pesquisa qualificada, sob supervisão técnica e acompanhamento ético.

Desta forma, o estudo propõe medidas relativamente simples e não oferecerá riscos à integridade física, psíquica, cognitiva ou emocional dos pacientes. Todos os pacientes recrutados e selecionados para o estudo receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e somente após leitura e assinatura do TCLE, foram incluídos no estudo proposto.

O projeto de pesquisa referente a esse estudo foi aprovado como protocolo de pesquisa (CAAE 97475918.5.3002.8114) pela Comissão de Ética da Universidade Nove de Julho pelo parecer número 3.091.411 em sessão do dia 18 de dezembro de 2018.

### **2.4 Coleta de dados clínicos**

Todos os pacientes idosos que consecutivamente iniciaram a terapia renal substitutiva por HDF a partir de abril de 2019, e que tinham os critérios de inclusão na pesquisa, receberam e assinaram o TCLE após explicação detalhada do protocolo do estudo. Sequencialmente foi realizada a coleta dos dados clínicos, exame físico, coleta de exames laboratoriais e de composição corporal nas etapas de seguimento por 12 meses com controle semestral (T0, T1 e T2). Os dados clínicos do paciente foram levantados a partir do prontuário da Instituição, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente.

### **2.5 Protocolo do Estudo**

### 2.5.1 Dados antropométricos

Os dados de antropometria (peso, altura, IMC e CP) foram obtidos por uma única nutricionista, treinada e com habilitação em nutrição clínica, para todos os pacientes e em todos os tempos do estudo (T0, T1 e T2), sendo considerada a média de três medidas realizadas no mesmo tempo.

O peso corporal dos pacientes foi aferido e avaliado por meio de uma balança eletrônica modelo 665 (*Seca®*, *Germany*) com graduação de 100g, padronizado sempre após a sessão de HDF e mensurado em quilogramas (kg). O paciente foi orientado a se locomover sem auxílio de cadeira de rodas e a posicionar-se ereto com os braços ao longo do corpo no centro da plataforma com peso distribuído igualmente entre os pés, com roupas leves e sem sapatos, livre de quaisquer objetos.

A altura foi mensurada por estatiômetro fixo de parede modelo 213 (*Seca®*, *Germany*) com campo de uso de 500 a 2000mm. O paciente foi instruído a posicionar-se em pé, descalço, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, os calcanhares juntos e as costas retas com o auxílio do estatiômetro na parede.

Mediante obtenção do peso e da altura do paciente, foi possível calcular o IMC (142), que é um método muito utilizado e difundido como forma de avaliação do estado nutricional e leva em consideração a fórmula do peso em kg dividido pela altura em metros ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

A circunferência da panturrilha (CP) é uma medida realizada na perna direita por padronização, com uma fita métrica inelástica, na sua parte mais protuberante (terço médio da perna), com o paciente tendo a perna dobrada formando um ângulo de  $90^\circ$  com o joelho. Foi tomado o cuidado para não comprimir o tecido subcutâneo ao colocar a fita métrica ao redor da panturrilha e ao medir a circunferência da panturrilha por três vezes, sendo a média calculada.

Além disso, para evitar o fator confundidor da adiposidade subcutânea em pacientes com sobrepeso ou obesidade, foi aplicado o fator de correção para ajuste da medida da CP (143) em todos os pacientes com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a CP é a medida antropométrica de escolha em idosos pois é aquela que fornece a medida mais sensível da massa muscular, de fácil acesso e com melhor aplicabilidade clínica (144, 145).

### 2.5.2 Malnutrition Inflammation Score (MIS)

Assim que os pacientes eram consecutivamente admitidos no centro de HDF, foi realizado a anamnese nutricional, sempre por uma mesma nutricionista, com a padronização da aplicação do questionário de inflamação e desnutrição (*Malnutrition Inflammation Score – MIS*), próprio para pacientes com DRC. No protocolo da pesquisa, foi aplicado o MIS no recrutamento dos pacientes na admissão (T0) e no acompanhamento de 6 e 12 meses (T1 e T2).

Em relação ao MIS, foram avaliados todos os 10 critérios do questionário sendo que 5 componentes são baseados na histórico nutricional como perda de peso, modificação da ingestão alimentar nos últimos meses, sintomas gastrintestinais, alterações de capacidade funcional e comorbidades existentes. Realizou-se também o exame físico pela inspeção para pontuar 2 outros componentes do MIS: avaliação da gordura corporal subcutânea e sinais de declínio da massa muscular. O MIS ainda contempla mais três seções exclusivas que incluem o cálculo do IMC, a dosagem de albumina sérica e a capacidade total de ligação do ferro sérico (CTLF) (146, 147).

Os cinco componentes baseados no histórico nutricional incluem mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrintestinais, capacidade funcional e comorbidades. Os dois componentes do exame físico consistem na avaliação da gordura corporal subcutânea e sinais de declínio na massa muscular. Além dos sete componentes anteriores baseados em avaliação subjetiva global (ASG), as três seções exclusivas do MIS incluem o IMC ( $> 20$ , 18 a 19,99, 16 a 17,99 e  $< 16$  kg/m<sup>2</sup>), a albumina sérica ( $\geq 4,0$ , 3,5-3,9, 3,0-3,4 e  $< 3,0$  g/dL) e a capacidade total de ligação do ferro (TIBC) sérico ( $\geq 250$ , 200-249, 150-200 e  $< 150$  mg/dL), cujos quatro incrementos também são pontuados de 0 a 3, respectivamente (62).

Cada um dos 10 componentes varia de 0 a 3 pontos, sendo que o MIS final tem pontuação de 0 a 30 pontos. Quanto maior a pontuação do MIS, maior o comprometimento do estado nutricional na DRC (147).

### 2.5.3 SARC-F

Para todos os pacientes incluídos no projeto de pesquisa foi aplicado o questionário de triagem para risco de sarcopenia (SARC-F), por uma mesma nutricionista. No protocolo da pesquisa, o SARC-F foi aplicado no recrutamento dos

pacientes na admissão (T0) e no acompanhamento de 6 e 12 meses (T1 e T2).

O SARC-F consiste em cinco questões sobre dificuldade em levantar um peso de cerca de 5kg, capacidade de subir 10 degraus de uma escada, número de quedas no último ano, necessidade de assistência de caminhada e capacidade de levantar-se de uma cadeira sem auxílio. Cada uma das cinco questões gera uma pontuação de 0 a 2 pontos, sendo a soma total de 0 a 10 pontos (148). Além disso, foi utilizado a validação brasileira do SARC-F que adiciona a mensuração da CP no questionário de triagem, sendo acrescido o valor de 10 pontos para a CP de homens  $\leq 34$  cm ou CP de mulheres  $\leq 33$  cm. A triagem para risco de sarcopenia foi considerada positiva quando o SARC-F validado com a CP for maior que 10 pontos (82).

#### **2.5.4 Força muscular**

Foi utilizado o dinamômetro hidráulico (Jamar®, *Canada*), aplicado por um fisioterapeuta. A literatura recomenda o uso do dinamômetro hidráulico por conta da alta confiabilidade e/ou validade reportada em vários estudos (149).

Os pacientes foram orientados a ficarem sentados com o ombro do membro testado aduzido e em rotação neutra, o cotovelo em flexão de 90°, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30° de extensão e entre 0 e 15° de adução, conforme a recomendação da *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (150).

A avaliação foi feita usando a mão oposta à fístula artério venosa e a contração máxima foi mensurada por três vezes, e a cada contração com 3 segundos de duração houve um período de descanso de 1 minuto entre cada teste. A média das três medidas em quilograma força (kgf) foi utilizada para as análises de força muscular em todos os três tempos de seguimento (T0, T1 e T2).

Os valores de corte para força de preensão palmar foram estimados de acordo com o EWGSOP2 (64), sendo considerado baixa força muscular para valores em homens  $< 27$  kgf e em mulheres  $< 16$  kgf.

#### **2.5.5 Avaliação da Funcionalidade**

Para avaliar a capacidade funcional, foi padronizado o cálculo da velocidade de marcha em caminhada de 4 metros, realizada sempre sob supervisão do pesquisador responsável e logo após o término da HDF. O paciente foi orientado a

caminhar 6 metros, de maneira habitual, em superfície plana, sinalizada por quatro marcas (início, 1 metro, 5 metros e fim). Para reduzir os riscos de aceleração e desaceleração da marcha, iniciou-se o cronômetro na segunda marca (1 metro) e interrompendo a contagem na terceira marca (5 metros), totalizando assim um tempo de marcha para uma caminhada efetivamente de 4 metros (151).

A velocidade de marcha foi calculada em metros por segundo (m/s) através do auxílio de um cronômetro digital. Sendo a distância padronizada em 4 metros, este valor foi dividido pelo resultado do tempo cronometrado em segundos. Valores de velocidade de marcha  $\leq 0,8$  m/s indicam baixo desempenho físico conforme os valores de referência determinados pelo EWGSOP2 (64).

### **2.5.6 Análise de Bioimpedância Elétrica (BIA)**

Nesta pesquisa, a composição corporal avaliada por esse método foi realizada pela bioimpedância elétrica multifrequencial (BIA-MF) e octopolar (Seca®, Germany). A BIA foi realizada antes da HDF pois os pacientes foram orientados a permanecer em jejum nas 4 horas antecedentes ao exame, além de ser avisados em evitar o consumo de café e outras bebidas estimulantes, nas 48h anteriores. Assim, após a BIA-MF, eram encaminhados ao refeitório para ingestão de um lanche proteico, e somente após isso, iniciaram a sessão de HDF (152, 153).

Para realização da BIA-MF, os pacientes ficaram em decúbito dorsal, livre de quaisquer materiais metálicos, mantendo os membros superiores e inferiores afastados do tronco em ângulo de 45°. Os eletrodos foram posicionados conforme a recomendação do fabricante.

Os dados coletados pela BIA-MF foram a porcentagem de gordura corporal total, a quantidade de massa magra total e massa muscular esquelética (MME), resistência (R), reactância (Xc), ângulo de fase (AF), água corporal total (ACT), água intracelular (AIC) e água extracelular (AEC). Valores de corte para baixa MME foram obtidos segundo os critérios estabelecidos pelo EWGSOP2 (64).

### **2.5.7 Absorciometria de dupla emissão de raio X (DXA)**

A composição corporal avaliada por esse método foi realizada pelo mesmo aparelho DXA modelo *Aria GE HealthCare®* (General Electric Company, United



States). Todos os pacientes foram orientados a realizar a DXA logo após término da sessão de HDF, com um prazo entre 2 e 6 horas após a terapia dialítica com o objetivo de evitar o fator confundidor do excesso de líquidos corporais, já que a DXA avalia a massa magra, e não a massa muscular esquelética isoladamente, o que pode determinar um falso aumento da massa muscular (154).

O exame foi realizado com o paciente deitado em decúbito dorsal com duração para realização de 10 a 20 minutos. A DXA avaliou a composição corporal de forma tricompartimental: massa magra, massa gorda e massa mineral óssea. Para estimular a massa muscular esquelética, foi utilizado o índice de Baumgartner que considera a soma da massa magra de membros superiores e inferiores dividido pela altura ao quadrado. Valores menores que  $5,5 \text{ kg/m}^2$  e  $7,0 \text{ kg/m}^2$  foram considerados baixa massa muscular em mulheres e homens, respectivamente, conforme critérios do EWGSOP2 (64).

### **2.5.8 Exames laboratoriais**

A coleta de sangue foi realizada em todos os pacientes da pesquisa, sendo a coleta padronizada no período pré-diálise e, imediatamente após a punção da fístula arteriovenosa, ou a retirada da heparina do cateter de longa permanência (Permcath).

Os exames laboratoriais solicitados foram os eletrólitos séricos (sódio, potássio, fósforo, cálcio, magnésio), marcadores nutricionais (albumina, globulinas, 25-hidroxivitamina D), dosagens hormonais (hormônio tireoestimulante, tiroxina livre, testosterona total) e marcadores inflamatórios (PCR ultrasensível, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Foram coletados no mesmo seguimento de 12 meses (T0, T1 e T2), exceto as citocinas inflamatórias que foram coletadas apenas no início (T0) e ao término do seguimento (T2).

A maior parte destes exames já são realizados no centro de HDF de acordo com a rotina mensal dos pacientes, sendo analisados pelo mesmo laboratório e, somente foram anotados para fins de pesquisa, com exceção das citocinas IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , que foram coletadas no centro de HDF e, imediatamente encaminhadas para o laboratório da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), local no qual foram analisadas as amostras em laboratório específico.

### **2.5.9 Ultrassonografia muscular**

O exame de ultrassonografia (US) muscular foi realizado beira a leito, em todos os pacientes da pesquisa e em todos os tempos do seguimento (T0, T1 e T2). Foi padronizado a avaliação ultrassonográfica do membro inferior direito e o início após o término da sessão de HDF, com duração do exame entre 5 e 10 minutos. Além disso, a US muscular foi sempre realizada pelo mesmo médico (pesquisador principal), utilizando a técnica de avaliação muscular sem compressão (155).

Um aparelho de ultrassonografia portátil equipado com um transdutor linear de 3 a 11 megahertz com 5 cm de comprimento foi utilizado com as técnicas de tempo real e de campo de visão em modo B longitudinal (*Mobison®*, *United States*) e as imagens adquiridas durante cada exame foram analisadas com o software NIH-ImageJ 1.50i (*NIH*, *United States*) para prosseguir as mensurações requeridas, sendo que antes das avaliações das imagens, foi realizado calibração para escala ultrassonográfica com a profundidade de 55 milímetros e padronizado a frequência de 7,5 megahertz em todos os exames.

No início de cada exame, o paciente foi gentilmente convidado a deitar-se em decúbito dorsal com o joelho totalmente estendido e solicitado a não mudar sua posição e manter uma condição de repouso em todo o exame. O operador então identificou a crista íliaca ântero-superior e a borda superior do tendão patelar por palpação, como pontos de referência dos limites superior e inferior do músculo reto femoral.

O comprimento proximal-distal entre os pontos de referência identificados foi medido com uma fita métrica flexível. O comprimento distal de 65%, ou seja, no terço distal foi identificado e marcado com um lápis dermatográfico. Esse ponto de 65% do comprimento total é de fato o local mais livre de vasos e nervos e apresenta aponeuroses quase paralelas, tornando a medição muscular e o comprimento da fáscia mais confiável (112).

Através das técnicas padronizadas pela ultrassonografia, analisou-se os seguintes parâmetros: a espessura muscular do quadríceps (EMQ), comprimento da fáscia muscular (CF), ângulo de penação (AP), área de secção transversal (AST) do músculo reto femoral (MRF) e a ecogenicidade muscular (EM) (105, 112).

O transdutor linear foi orientado longitudinalmente sob o ponto de referência correspondendo ao ponto médio do terço distal. Três diferentes imagens longitudinais da EMQ foram salvas para processamento posterior e análise das medidas. Durante

esta fase, o operador pode fazer movimentos leves de inclinação e rotação em torno do eixo principal da sonda, para obter imagens com uma definição clara das aponeuroses superficial e profunda e dos fascículos musculares.

Para determinar a medida da espessura muscular do quadríceps (EMQ), foi medida a maior distância entre a interface superior da fáscia muscular e sua interface inferior; a distância foi calculada usando a função de linha reta do software *ImageJ*. Para determinar a AST do MRF, as imagens foram analisadas selecionando uma região de interesse que inclui a maior região do músculo quanto possível, sem incluir qualquer envolvente fáscia usando a função polígono no *ImageJ*. Os valores da AST do RF e a EMQ foram expressos em mm<sup>2</sup> e mm, respectivamente, expressas em média de três aferições de cada.

A ecogenicidade muscular (EM) foi quantificada analisando a escala do cinza da imagem através da aplicação da função histograma do *ImageJ* para a mesma região de interesse usado para determinar a AST do RF. A EM foi calculada como um valor unitário entre 0 e 255 (0¼ preto; 255¼ branco) (111). Sendo assim, não foi realizado o ajustamento pelo “*Time Gain Compensation*” (TGC), ou seja, pelo ganho de compensação de profundidade para diferentes ecos em diferentes profundidades, devido ao interesse de analisar as diferenças da ecogenicidade do músculo esquelético em seus diferentes níveis de medida de espessura longitudinal e na área do corte de secção transversal (105, 111, 112).

A medida do ângulo de penação (AP) foi realizada com o transdutor linear do aparelho ultrassônico colocado no mesmo local onde são realizadas as medidas de EMQ e da AST do MRF, local onde é traçado uma linha longitudinal sob a superfície da aponeurose profunda do MRF e outra linha acompanhando os fascículos musculares.

### 3. Análise estatística

Dados contínuos foram apresentados como média e desvio-padrão e dados categóricos foram expressos como N e porcentagem. A comparação entre 2 grupos (sexo masculino e feminino) foi feita pelo teste t *Student* não pareado (amostras independentes) ou a alternativa não paramétrica (*Mann Whitney*) de acordo com a distribuição normal ou não dos dados, respectivamente. Os pacientes também foram comparados com eles mesmos (tempos do estudo) e foram analisados por teste t pareado ou a alternativa não paramétrica (*Wilcoxon*), conforme a distribuição gaussiana ou não dos dados, respectivamente. A comparação dos dados antropométricos, provas de função e força muscular, risco de sarcopenia, exames laboratoriais e medidas da composição corporal dos pacientes nos 3 diferentes tempos (T0, T1 e T2) foi realizada por ANOVA de medidas repetidas ou teste de *Friedman* conforme distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. As análises de *post hoc* foram realizadas por Bonferroni. A comparação das frequências (dados categóricos) entre os tempos do estudo foi realizada pelo teste de *Mc Nemar* (2 grupos pareados) ou pelo teste de *Q de Cochran* (3 grupos). Foram realizadas correlações bivariadas entre valores de variação das medidas de composição corporal, medidas de força e funcionalidade entre T0 e T2 e foram feitas pela correlação de *Pearson* ou *Spearman* de acordo com a distribuição dos dados, de forma apropriada. Usamos o *GraphPad Prism* versão 6.0 (GraphPad CA, USA) e o *SPSS* versão 25.0 (SPSS, Inc. Chicago IL, USA) para análise dos dados. Significância estatística será atribuída para um erro alfa de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4. Resultados

Foram recrutados 30 idosos incidentes em HDF, por amostra de conveniência. Após inclusão na pesquisa (T0), os pacientes foram reavaliados em 6 meses (T1) e em 12 meses (T2). No T1, foram avaliados 26 idosos devido perda de seguimento de 4 pacientes (13,3% da amostra), devido recuperação de função renal e mudança do tratamento da DRC para a forma conservadora. No T2, foram avaliados 19 idosos (14 homens e 5 mulheres) devido perda de seguimento de 7 pacientes (23,3% da amostra), sendo que 4 por óbito (2 óbitos por choque séptico de foco pulmonar e 2 óbitos por COVID-19), 1 paciente por transferência para tratamento em outro centro dialítico, 1 paciente recuperou a função renal e 1 paciente foi transplantado.

### 4.1 Características basais da população

A **tabela 1** demonstra a análise descritiva das características basais da amostra no T0 dos 30 pacientes inicialmente incluídos.

A idade média foi de  $75,9 \pm 7,8$  anos e a maioria era do sexo masculino (76,7%). Menos da metade dos pacientes tinham o peso considerado adequado. Pela avaliação subjetiva global (ASG) aplicada na admissão, observou-se que 56,7% eram considerados bem nutridos. As principais etiologias da DRC foram nefrosclerose hipertensiva (43,3%) e nefropatia diabética (36,7%). A diurese residual estava presente em 63,3% dos pacientes. Das medicações em uso durante a HDF, 90% recebiam ferro intravenoso e 96,7% tinham prescrição de eritropoetina. Todos os pacientes tinham duração da HDF de 3 horas e 30 minutos em 3 sessões na semana.

### 4.2 Medidas antropométricas, nutricionais, avaliação de força muscular, funcionalidade e risco de sarcopenia (SARC-F)

As **tabelas 2 e 3** demonstram as medidas antropométricas, nutricionais, escore de triagem para sarcopenia, medida de força muscular (FPP) e prova de desempenho físico pelo teste de velocidade de marcha nos diferentes tempos (T0, T1 e T2), em idosos do sexo masculino e feminino. Nestas análises foram avaliados pacientes que completaram os 12 meses de seguimento.

**Tabela 1.** Análise descritiva das características basais de idosos com DRC incidentes em HDF (n = 30)

Variáveis	Idosos incidentes em HDF
Idade (anos)	75,9 ± 7,8
Sexo (n, %)	
Homens	23 (76,7)
Mulheres	7 (23,3)
Peso inicial (kg)	69,5 ± 15,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 5,0
Diagnóstico nutricional (n, %)	
Baixo peso	6 (20,0)
Peso adequado	14 (46,7)
Excesso de peso	10 (33,3)
Avaliação Subjetiva Global (n, %)	
A (bem nutrido)	17 (56,7)
B (moderadamente desnutrido)	11 (36,7)
C (gravemente desnutrido)	2 (6,6)
MIS	7,8 ± 2,8
Diagnóstico da DRC (n, %)	
Nefroesclerose hipertensiva	13 (43,3)
Nefropatia diabética	11 (36,7)
Uropatia obstrutiva	2 (6,7)
Glomerulopatia	1 (3,3)
Rins Policísticos	1 (3,3)
Abuso de AINEs	1 (3,3)
Indeterminada	1 (3,3)
Diurese residual (ml)	710,1 ± 391,6
Ganho Inter dialítico (kg)	1,1 ± 0,6
Uso de eritropoetina (n, %)	
Sim	29 (96,7)
Não	1 (3,3)
Uso de ferro parenteral (n, %)	
Sim	27 (90,0)
Não	3 (10,0)
Calcitriol (n, %)	
Sim	6 (20,0)
Não	24 (80,0)
Paricalcitol (n, %)	
Sim	7 (23,3)
Não	23 (76,7)
Quelantes de fósforo (n, %)	
Sim	17 (56,7)
Não	13 (43,3)

DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; IMC: índice de massa corpórea; MIS: *Malnutrition Inflammation Score*; AINE: anti-inflamatórios não esteroidais

Na **tabela 2** observamos que idosos do sexo masculino tiveram redução significativa da medida antropométrica da CP e da velocidade de marcha ( $p < 0,01$ ). No T1 e T2, 100% dos idosos do sexo masculino tinham CP reduzida e triagem

positiva para risco de sarcopenia (SARC-F). Não foram observadas alterações com significância estatística nas medidas de força muscular, peso corporal, IMC e MIS na amostra durante o tempo de seguimento.

**Tabela 2.** Medidas antropométricas, medida de força muscular, avaliação de desempenho físico e risco de sarcopenia em idosos do sexo masculino com DRC incidentes em HDF (n = 14)

Variáveis	T0	T1	T2	p-valor
<b>Peso (kg)</b>	69,3 ± 13,8	68,7 ± 13,4	68,0 ± 13,0	0,37
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6 ± 5,5	24,7 ± 4,1	24,7 ± 4,2	0,16
<b>MIS</b>	7,4 ± 3,0	6,2 ± 2,5	6,3 ± 3,2	0,36
<b>CP (cm)</b>	31,6 ± 2,1	31,1 ± 1,9	29,6 ± 2,7 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
<b>CP reduzida (n, %)</b>	13 (92,9)	14 (100,0)	14 (100,0)	0,37
<b>SARC-F</b>	12,9 ± 4,7	11,9 ± 1,9	11,9 ± 2,4	0,47
<b>Risco de sarcopenia (n, %)</b>	13 (92,9)	14 (100,0)	14 (100,0)	0,37
<b>FPP (kgf)</b>	24,4 ± 6,5	25,6 ± 7,4	24,8 ± 6,8	0,48
<b>FPP reduzida (n, %)</b>	11 (78,6)	11 (78,6)	10 (71,4)	0,37
<b>Velocidade de marcha (m/s)</b>	0,94 ± 0,10	0,90 ± 0,08	0,84 ± 0,07 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
<b>Desempenho físico reduzido (n, %)</b>	1 (7,1)	1 (7,1)	3 (21,4)	0,14

DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; IMC: índice de massa corpórea; MIS: *Malnutrition Inflammation Score*; CP: circunferência da panturrilha; FPP: força de preensão palmar

<sup>a</sup> ANOVA de medidas repetidas <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni), p < 0,05 vs. T0

A **tabela 3** mostra que pacientes do sexo feminino tiveram redução significativa apenas na medida antropométrica da CP (p < 0,01). No T1 e T2, 100% das mulheres idosas tinham CP reduzida e triagem positiva para risco de sarcopenia (SARC-F). Não foi observada alterações significativas nas medidas de força muscular, peso corporal, velocidade de marcha, IMC e MIS nesta amostra.

#### **4.3 Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores nutricionais, hormonais e inflamatórios)**

As **tabelas 4 e 5** demonstram os exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores nutricionais, hormonais e inflamatórios) nos diferentes tempos (T0, T1 e T2) no sexo masculino e feminino. A **tabela 4** mostra que idosos do sexo masculino tiveram elevação dos valores de hemoglobina, hematócrito, potássio, ureia e

creatinina. Referente aos marcadores nutricionais, houve redução significativa das proteínas totais e frações, porém sem alteração da albumina sérica. Houve redução dos valores de 25-OHD e aumento dos valores de cálcio sérico nos diferentes tempos (T0, T1 e T2). Houve aumento da ferritina sérica e da capacidade ligação total do ferro. Em relação as análises hormonais, houve redução significativa da testosterona total, IGF-1 BP3, T4L e aumento da concentração da SHBG. Referente às análises específicas das citocinas, houve elevação significativa nas dosagens da citocina antiinflamatória IL-10 e do marcador inflamatório TNF- $\alpha$  entre T0 e T2 ( $p < 0,01$  e  $p = 0,04$ , respectivamente). Houve redução com significância estatística dos valores de PCR ultrasensível em idosos homens com DRC em HDF.

**Tabela 3.** Medidas antropométricas, medida de força muscular, avaliação de desempenho físico e risco de sarcopenia em idosos do sexo feminino com DRC incidentes em HDF (n = 5)

Variáveis	T0	T1	T2	p-valor
<b>Peso (kg)</b>	59,7 $\pm$ 15,5	58,2 $\pm$ 15,5	57,6 $\pm$ 14,3	0,09
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,2 $\pm$ 3,4	25,0 $\pm$ 4,5	25,2 $\pm$ 4,7	0,16
<b>MIS</b>	7,6 $\pm$ 2,3	7,0 $\pm$ 3,1	8,4 $\pm$ 5,6	0,58
<b>CP (cm)</b>	31,2 $\pm$ 2,8	28,9 $\pm$ 2,8	27,4 $\pm$ 1,9 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
<b>CP reduzida (n, %)</b>	3 (60,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	0,14
<b>SARC-F</b>	9,0 $\pm$ 5,1	13,0 $\pm$ 2,6	14,2 $\pm$ 3,6	0,29
<b>Risco de sarcopenia (n, %)</b>	3 (60,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	0,14
<b>FPP (kgf)</b>	16,0 $\pm$ 9,5	13,8 $\pm$ 8,8	14,4 $\pm$ 8,1	0,25
<b>FPP reduzida (n, %)</b>	2 (40,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	0,61
<b>Velocidade de marcha (m/s)</b>	0,85 $\pm$ 0,15	0,82 $\pm$ 0,11	0,77 $\pm$ 0,09	0,07
<b>Desempenho físico reduzido (n, %)</b>	2 (40,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	0,37

DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; IMC: índice de massa corpórea; MIS: *Malnutrition Inflammation Score*; CP: circunferência da panturrilha; FPP: força de preensão palmar

<sup>a</sup> Teste de Friedman <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni),  $p < 0,05$  vs. T0

A **tabela 5** mostra que pacientes do sexo feminino tiveram elevação do hematócrito e do volume corpuscular médio (VCM) no hemograma, porém sem alterações significativas de hemoglobina, e elevação do colesterol total. Referente aos marcadores nutricionais, não houve alteração significativa das proteínas totais e frações e na dosagem da albumina sérica. Referente aos marcadores do metabolismo ósseo, não houve alterações significativas nas dosagens de 25-OHD, cálcio e PTH



por todo tempo do seguimento. Houve aumento da capacidade total de ligação do ferro, porém sem alterações significativas dos demais marcadores do metabolismo do ferro (ferritina, ferro sérico, transferrina). Em relação as análises hormonais, houve redução significativa da testosterona total e do IGF-1 BP3. Referente às análises de citocinas específicas, houve elevação significativa do marcador inflamatório TNF- $\alpha$  entre T0 e T2 ( $p = 0,04$ ), porém sem alterações significativas nos valores de IL-6 e IL-10.

#### 4.4 Exames de composição corporal (BIA-MF, DXA e US)

As **tabelas 6 e 7** demonstram as variáveis de medidas no seguimento (T0, T1 e T2) pelos métodos de composição corporal em idosos do sexo masculino e do sexo feminino. A **tabela 6** mostra que idosos do sexo masculino tiveram redução significativa da MLG, MME, IMEA e do AF e aumento significativa nos valores de R e Xc, quando analisados pela BIA-MF. No T2, 92,9% dos idosos homens tinham o diagnóstico de redução grave de massa muscular pela BIA-MF com IME médio de  $6,2 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>. Já pela DXA, houve redução da MM, MMA, MO e IMMA, sendo que no T2, 64,3% dos idosos do sexo masculino tinham o diagnóstico de baixa massa muscular pela DXA com IMMA médio de  $6,1 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup>. Utilizando a avaliação da massa muscular esquelética pela US muscular, observou-se que as medidas de quantidade muscular (EMQ e AST do MRF) e o AP tiveram redução estatisticamente significativa e a avaliação da qualidade muscular demonstrou aumento significativo da ecogenicidade muscular.

A **tabela 7** demonstra o seguimento da composição corporal de mulheres idosas com DRC em HDF. Observa-se que não houve redução significativa da MLG, MME e IME pela BIA-MF. Todavia, houve redução do AF e aumento da ACT e da AIC. No T2, 80% das mulheres apresentam diagnóstico de baixa massa muscular esquelética pela BIA-MF. Em relação às variáveis mensuradas pela DXA, observa-se que não houve alterações significativas da MM, MG, MMA, MO e do IMMA. Todavia, pelo acompanhamento da US muscular observou-se que as medidas de quantidade muscular (EMQ e AST do MRF) tiveram redução significativa e avaliação da qualidade muscular demonstrou aumento significativo da ecogenicidade muscular. Em mulheres idosas, não foi observado redução estatisticamente significativa no AP.

**Tabela 4.** Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores inflamatórios, hormonais e nutricionais) em idosos do sexo masculino com DRC em HDF (n = 14)

Exames Laboratoriais	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	10,7 ± 1,6	12,1 ± 1,1 <sup>b</sup>	11,7 ± 1,0	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Hematócrito (%)	31,7 ± 5,2	36,9 ± 3,1 <sup>b</sup>	34,1 ± 3,0	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
VCM (fL)	90,0 ± 4,1	91,0 ± 4,6	92,6 ± 4,2	0,07
Sódio (mmol/L)	139,5 ± 2,5	139,1 ± 3,3	138,6 ± 2,8	0,65
Potássio (mmol/L)	4,6 ± 0,6	5,4 ± 0,9	5,2 ± 0,6 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Ureia (mg/dL)	119,1 ± 35,7	171,5 ± 55,2 <sup>b</sup>	168,9 ± 47,4	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Creatinina (mg/dL)	6,6 ± 2,7	8,6 ± 2,9 <sup>b</sup>	8,4 ± 2,6	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Proteínas totais e frações (g/dL)	6,3 ± 0,6	6,3 ± 0,5	6,1 ± 0,6 <sup>b</sup>	<b>0,04<sup>a</sup></b>
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,2	0,64
Globulinas (g/dL)	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,4	2,2 ± 0,5 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Colesterol (mg/dL)	147,5 ± 0,3	156,5 ± 28,2	150,1 ± 47,5	0,62
Glicemia (mg/dL)	163,5(133-197)	133,5(111-180) <sup>b</sup>	125(87,8-171)	<b>0,03<sup>c</sup></b>
Insulina (mUI/L)	32,4(17,6-48,5)	27(14,3-41,1)	31,3(17,5-45,8)	0,14
25-OHD (ng/mL)	27,5(26-40,3)	24,5(14-29) <sup>b</sup>	24(20,8-29,3)	<b>&lt;0,01<sup>c</sup></b>
Fósforo (mg/dL)	4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,0	4,4 ± 1,0	0,57
Cálcio (mg/dL)	8,4 ± 0,6	9,2 ± 0,7 <sup>b</sup>	9,0 ± 0,8	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
PTH (pg/mL)	273,5 ± 188,6	193,4 ± 85,3	266,2 ± 142,8	0,22
Ferro (mcg/dL)	64,5 ± 20,5	54,9 ± 31,2	67,6 ± 41,9	0,47
Ferritina (ng/mL)	123,4(59,8-236)	252,8(118,1-464)	382,5(183-561) <sup>b</sup>	<b>0,03<sup>c</sup></b>
CTLF (mcg/dL)	212,2 ± 50,3	293,9 ± 74,4 <sup>b</sup>	270,6 ± 34,7	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Transferrina (mg/dL)	188,9 ± 32,6	196,7 ± 40,9	202,9 ± 31,3	0,46
IST (%)	35,0 ± 13,0	27,3 ± 15,3	38,1 ± 28,3	0,23
PCR-US (mg/L)	7,9(3,5-25,2)	3,6(1,6-13,5)	2,9(1,2-4,3) <sup>b</sup>	<b>0,03<sup>c</sup></b>
Testosterona(ng/dL)	350,2±135,0	330,4 ± 106,1	285,4 ± 97,7 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
SHBG (nmol/L)	48,4 ± 22,7	52,7 ± 19,7	57,3 ± 15,6 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
IGF-1 BP3 (ug/mL)	3,6 ± 1,1	3,5 ± 1,1	3,2 ± 1,0 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
TSH (mU/L)	2(1,6-2,4)	1,7(1,3-2,5)	1,7(1,2-2,2)	0,61
T4 livre (mg/dL)	1,1(0,9-1,3)	1,1(0,9-1,2)	0,9(0,8-1,0) <sup>c</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Irisina (ng/mL)	3,6(1,4-24,4)	-	14,3(1,3-27,8)	0,70
IL-6 (pg/mL)	12,1(4,1-23,0)	-	16,9(6,1-47,2)	0,17
IL-10 (pg/mL)	1,6(0,9-2,9)	-	5,3(2,4-8,6)	<b>&lt;0,01<sup>d</sup></b>
TNF-α (pg/mL)	4,9(2,1-10,5)	-	9,8(3,6-22,6)	<b>0,04<sup>d</sup></b>

DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; VCM: volume corpuscular médio; 25-OHD: 25 hidroxí vitamina D; PTH: paratormônio; CTLF: capacidade total de ligação do ferro; IST: índice de saturação de transferrina; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; IGF-1 BP3: proteína ligadora do tipo 3 do fator crescimento insulinóide 1; TSH: hormônio tireoestimulante; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; TNF: fator de necrose tumoral

<sup>a</sup> ANOVA de medidas repetidas <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni), p < 0,05 vs. T0 <sup>c</sup> Teste de Friedman <sup>d</sup> Teste de Wilcoxon

**Tabela 5.** Exames laboratoriais gerais e específicos (marcadores inflamatórios, hormonais e nutricionais) em idosos do sexo feminino com DRC em HDF (n = 5)

Exames Laboratoriais	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 2	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	10,2 ± 1,5	11,5 ± 1,7	11,3 ± 0,9	0,07
Hematócrito (%)	30,3 ± 3,9	34,3 ± 4,6 <sup>b</sup>	33,1 ± 2,2	<b>0,04<sup>a</sup></b>
VCM (fL)	90,4 ± 5,2	95,2 ± 5,6 <sup>b</sup>	96,1 ± 6,3	<b>0,02<sup>a</sup></b>
Sódio (mmol/L)	140,0 ± 8,8	137,6 ± 3,8	138,0 ± 1,4	0,69
Potássio (mmol/L)	4,8 ± 1,3	5,7 ± 1,0	5,8 ± 0,5	0,10
Ureia (mg/dL)	140,6 ± 76,2	169,2 ± 26,7	153,0 ± 88,5	0,45
Creatinina (mg/dL)	6,1 ± 1,7	9,0 ± 3,5	9,8 ± 3,0 <sup>b</sup>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
Proteínas totais e frações (g/dL)	6,7 ± 0,7	6,7 ± 0,5	6,4 ± 0,4	0,29
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,2	0,24
Globulinas (g/dL)	2,8 ± 0,7	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0,08
Colesterol (mg/dL)	165,6 ± 19,9	169,6 ± 19,1	200,8 ± 16,0 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Glicemia (mg/dL)	152(104-276,0)	113(101,5-176)	110(102-178,0)	0,33
Insulina (mUI/L)	27,3(13,8-38,7)	25,4(14,3-34,3)	21,4 (16,3-30,8)	0,25
25-OHD (ng/mL)	22(17,0-27,0)	25(18,0-32,5)	20(14,5-23,0)	0,45
Fósforo (mg/dL)	5,2 ± 1,6	4,8 ± 1,2	5,2 ± 1,1	0,82
Cálcio (mg/dL)	8,6 ± 0,8	9,8 ± 2,3	9,3 ± 0,5	0,55
PTH (pg/mL)	320,8 ± 181,4	224,8 ± 189,8	438,7 ± 230,7	0,61
Ferro (mcg/dL)	55,2 ± 19,5	65,2 ± 20,7	88,6 ± 25,5	0,25
Ferritina (ng/mL)	240(219,7-387,1)	379(304,8-821)	717,5(264,1-98)	0,82
CTLF (mcg/dL)	187,4 ± 54,4	267 ± 29,6	268,6 ± 23,1 <sup>b</sup>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
Transferrina (mg/dL)	162,0 ± 16,9	199,6 ± 56,0	196,0 ± 19,8	0,09
IST (%)	38,5 ± 19,0	36,9 ± 15,7	41,6 ± 13,9	0,82
PCR-US (mg/L)	4,7(2,1-54,6)	3,7(1,8-4,4)	4,0(2,3-6,5)	0,17
Testosterona(ng/dL)	18,5 ± 2,3	16,4 ± 1,9	14,7 ± 0,8 <sup>b</sup>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
SHBG (nmol/L)	75,3 ± 31,8	74,7 ± 25,2	81,5 ± 26,9	0,45
IGF-BP3 (ug/mL)	5,5 ± 1,7	5,1 ± 1,4	4,8 ± 1,2 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
TSH (mU/L)	2,6(1,8-3,4)	2,1(1,2-2,5)	1,1(0,6-2,5) <sup>b</sup>	<b>0,04<sup>a</sup></b>
T4 livre (mg/dL)	1,2(0,9-1,4)	1,0(0,9-1,4)	0,9(0,8-1,1)	0,25
Irisina (ng/mL)	19(2,5-37,6)	-	2,7(1,3-43,8)	0,89
IL-6 (pg/mL)	6,8(0,3-52,2)	-	5,4(0,7-19,3)	0,23
IL-10 (pg/mL)	1,9(1,4-6,9)	-	4,2(3-5,1)	0,79
TNF-α (pg/mL)	1,6(1,2-25,1)	-	4,4(3,7-31,9)	<b>0,04<sup>c</sup></b>

DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; VCM: volume corpuscular médio; 25-OHD: 25 hidróxi vitamina D; PTH: paratormônio; CTF: capacidade total de ligação do ferro; IST: índice de saturação de transferrina; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; IGF-1 BP3: proteína ligadora do tipo 3 do fator crescimento insulinóide 1; TSH: hormônio tireoestimulante; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; TNF: fator de necrose tumoral

<sup>a</sup> Teste de Friedman <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni), p < 0,05 vs. T0 <sup>c</sup> Teste de Wilcoxon

**Tabela 6.** Exames de composição corporal (DXA, BIA-MF e US muscular) em idosos do sexo masculino com DRC em HDF (n = 14)

Composição Corporal	T0	T1	T2	p-valor
<b>BIA-MF</b>				
Massa gorda (kg)	23,2 ± 2,3	23,0 ± 2,1	23,1 ± 2,1	0,87
Massa livre de gordura (kg)	46,0 ± 1,7	44,9 ± 1,9	44,8 ± 1,9 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
MME (kg)	19,6 ± 1,2	18,7 ± 1,2	17,4 ± 1,1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Água corporal total (%)	49,6 ± 1,3	50,3 ± 0,7	50,7 ± 0,5	0,36
Água intracelular (%)	26,3 ± 0,7	26,1 ± 0,4	27,1 ± 0,3	0,41
Água extracelular (%)	23,3 ± 1,0	24,2 ± 0,6	23,4 ± 0,5	0,44
Resistência (Ω)	543,1 ± 22,4	534,0 ± 20,6	562,7 ± 18 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Reactância (Ω)	39,2 ± 1,8	38,1 ± 1,9	41,1 ± 2,0 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Ângulo de Fase (°)	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,2	3,5 ± 0,1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
<b>IME (kg/m<sup>2</sup>)</b>	7,1 ± 0,4	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,4 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
<b>Baixa massa muscular grave pela</b>	71,4	85,7	92,9	0,10
<b>BIA-MF (%)</b>				
<b>DXA</b>				
Massa gorda (kg)	23,5 ± 2,4	-	24,9 ± 2,4	0,17
Massa magra (kg)	43,6 ± 1,6	-	41,4 ± 1,7	<b>&lt;0,01<sup>c</sup></b>
MMA (kg)	18,6 ± 0,9	-	17,0 ± 1,0	<b>0,01<sup>c</sup></b>
Massa óssea (kg)	2,5 ± 0,1	-	2,4 ± 0,1	<b>0,01<sup>c</sup></b>
IMMA (kg/m <sup>2</sup> )	6,9 ± 0,4	-	6,1 ± 0,3	<b>0,01<sup>c</sup></b>
<b>Baixa massa muscular pela DXA</b>	50,0	-	64,3	0,63
<b>(%)</b>				
<b>US muscular</b>				
EMQ (mm)	20,5 ± 1,7	18,8 ± 1,7	16,5 ± 1,4 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
AST do MRF (mm <sup>2</sup> )	256,0 ± 32,9	229,2 ± 30,0	204,2 ± 25,1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Ecogenicidade (0-255)	104,5 ± 4,8	120,2 ± 4,6	143,9 ± 3,1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
Ângulo de Penação (°)	15,7 ± 1,3	13,5 ± 1,2 <sup>b</sup>	14,8 ± 1,0	<b>0,01<sup>a</sup></b>

DXA: absorciometria com dupla emissão de raio X; BIA-MF: análise de bioimpedância elétrica multifrequencial; US: ultrassonografia; DRC: doença renal crônica; HDF: hemodifusão; MME: massa muscular esquelética; IME: índice de massa muscular esquelética; MMA: massa magra apendicular; IMMA: índice de massa magra apendicular; EMQ: espessura do músculo quadríceps; AST: área de secção transversal; MRF: músculo reto femoral

<sup>a</sup> ANOVA de medidas repetidas <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni), p < 0,05 vs. T0 <sup>c</sup> Teste t pareado

**Tabela 7.** Exames de composição corporal (DXA, BIA-MF e US muscular) em idosos do sexo feminino com DRC em HDF (n = 5)

Composição Corporal	T0	T1	T2	p-valor
<b>BIA-MF</b>				
Massa gorda (kg)	26,7 ± 4,6	26,8 ± 4,7	26,8 ± 4,7	0,82
Massa livre de gordura (kg)	34,2 ± 4,0	32,9 ± 3,8	32,9 ± 3,8	0,17
MME (kg)	14,3 ± 1,6	13,2 ± 1,4	12,7 ± 1,0	0,09
Água corporal total (%)	44,4 ± 2,4	46,7 ± 2,2	49,1 ± 1,3 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Água intracelular (%)	22,9 ± 1,2	23,4 ± 0,8	26,8 ± 0,6 <sup>b</sup>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
Água extracelular (%)	21,5 ± 1,4	23,3 ± 1,5	22,3 ± 1,0	0,10
Resistência (Ω)	691,2 ± 92,8	629,1 ± 66,3	617,6 ± 42,2	0,17
Reactância (Ω)	53,4 ± 7,7	49,4 ± 5,7	49,4 ± 4,4	0,55
Ângulo de Fase (°)	4,4 ± 0,2	4,2 ± 0,1	3,9 ± 0,2 <sup>b</sup>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
IME (kg/m <sup>2</sup> )	6,1 ± 0,4	5,4 ± 0,6	5,3 ± 0,4	0,09
<b>Baixa massa muscular grave pela BIA-MF (%)</b>	60,0	60,0	80,0	0,37
<b>DXA</b>				
Massa gorda (kg)	26,2 ± 4,9	-	25,9 ± 3,6	0,85
Massa magra (kg)	31,7 ± 3,0	-	31,6 ± 3,3	0,98
MMA (kg)	13,2 ± 1,5	-	12,8 ± 1,7	0,52
Massa óssea (kg)	1,7 ± 0,2	-	1,7 ± 0,2	0,06
IMMA (kg/m <sup>2</sup> )	5,4 ± 0,4	-	5,4 ± 0,6	0,89
<b>Baixa massa muscular pela DXA (%)</b>	40,0	-	60,0	1,00
<b>US muscular</b>				
EMQ (mm)	17,1 ± 1,5	15,3 ± 1,4	13,8 ± 1,0 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
AST do MRF (mm <sup>2</sup> )	232,2 ± 35,2	201,4 ± 34,4	181,5 ± 32,4 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Ecogenicidade (0-255)	112,2 ± 8,4	131,0 ± 8,6	148,2 ± 9,8 <sup>b</sup>	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Ângulo de Penção (°)	13,4 ± 0,6	12,4 ± 0,4	13,2 ± 0,3	0,07

DXA: absorciometria com dupla emissão de raio X; BIA-MF: análise de bioimpedância elétrica multifrequencial; US: ultrassonografia; DRC: doença renal crônica; HDF: hemodiafiltração; MME: massa muscular esquelética; IME: índice de massa muscular esquelética; MMA: massa magra apendicular; IMMA: índice de massa magra apendicular; EMQ: espessura do músculo quadríceps; AST: área de secção transversal; MRF: músculo reto femoral

<sup>a</sup> Teste de Friedman <sup>b</sup> *Post hoc* (Bonferroni), p < 0,05 vs. T0

#### 4.5 Porcentagem da diferença de médias das variáveis de EMQ, AST do MRF e EM avaliadas pelo US muscular em T1 (T1-T0) e T2 (T2-T0)

A **tabela 8** demonstra a porcentagem da diferença de médias de massa muscular esquelética por avaliação pela US muscular no T1 e T2. Pode-se observar que há perda significativa de quantidade de massa muscular esquelética em T1 (T1 – T0) e em T2 (T2 – T0), bem como para ambos os sexos.

Houve perda na medida ultrassonográfica de EMQ no T2 em homens e mulheres. Também foi encontrado perda significativa na AST do MRF no T2 em ambos os sexos. Em relação a qualidade muscular avaliada pela ecogenicidade muscular (EM), houve aumento da porcentagem na diferença de médias da ecogenicidade no T1 (T1 – T0) e no T2 (T2 – T0) em ambos os sexos, com significância estatística nos diferentes tempos.

**Tabela 8.** Porcentagem da diferença de médias das variáveis de composição corporal pela ultrassonografia muscular de quadríceps (n = 19)

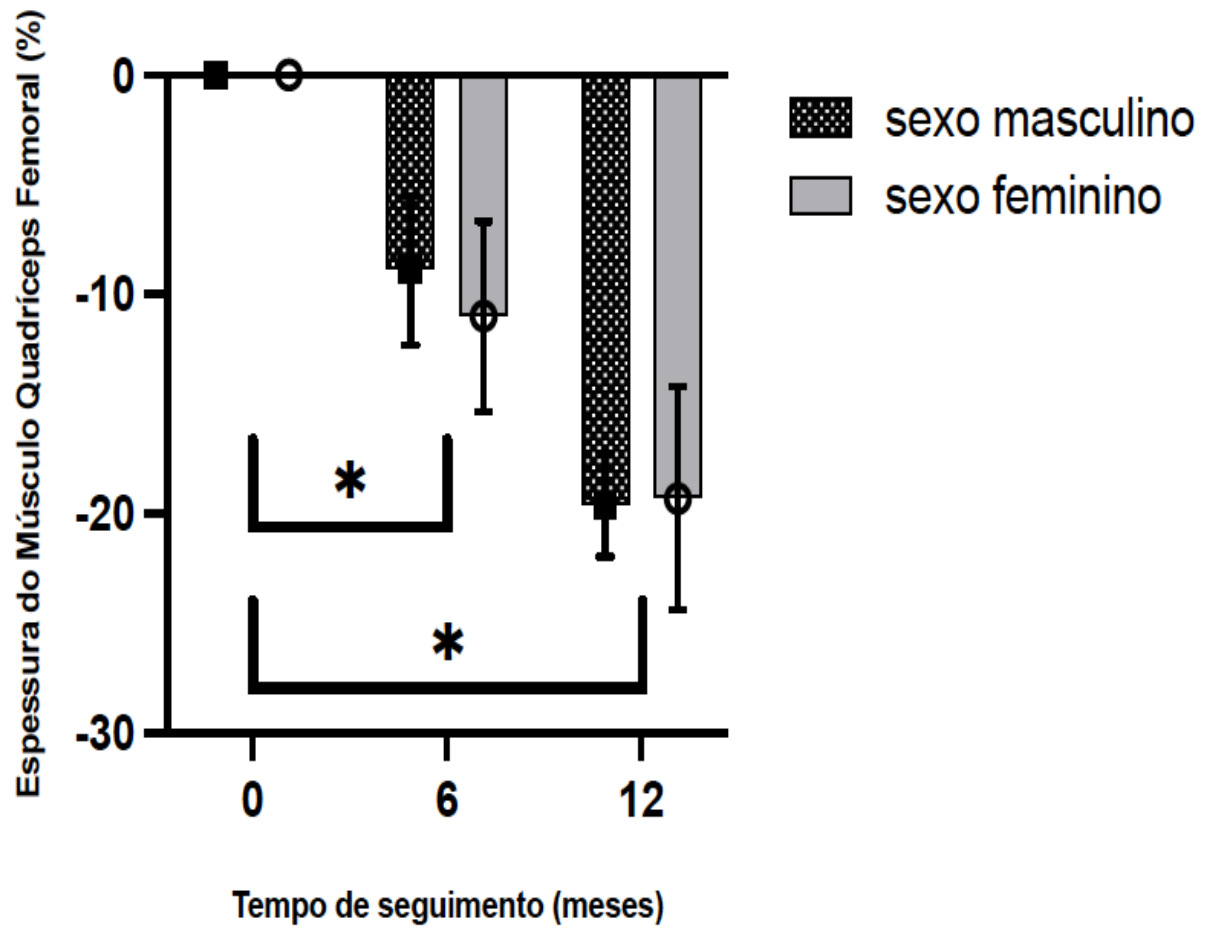
Porcentagem da diferença de médias	$\Delta T1$ (T1 – T0) IC 95%	$\Delta T2$ (T2 – T0) IC 95%	p - valor
<b>EMQ (%)</b>			
<b>Homens</b>	-8,9 ± 5,9 (3,8-10,7)	-19,6 ± 4,1 (17,2-21,9)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>Mulheres</b>	-11,0 ± 3,5 (6,7-15,4)	-19,2 ± 4,3 (13,8-24,5)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>AST do MRF (%)</b>			
<b>Homens</b>	-14,3 ± 8,2 (5,9-13,5)	-19,3 ± 6,9 (15,2-23,2)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>Mulheres</b>	-14,3 ± 6,0 (6,8-21,7)	-23,0 ± 8,2 (12,8-31,1)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>EM (%)</b>			
<b>Homens</b>	16,9 ± 20,2 (5,3-28,6)	41,7 ± 27,7 (25,7-57,7)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>Mulheres</b>	17,4 ± 9,2 (6,1-28,9)	32,7 ± 8,1 (22,7-42,8)	<0,01 <sup>a</sup>

IC: intervalo de confiança; EMQ: espessura do músculo quadríceps; AST: área de secção transversal; MRF: músculo reto femoral; EM: ecogenicidade muscular

<sup>a</sup> Teste t pareado

O **gráfico 1** ilustra a porcentagem de perda de massa muscular esquelética no sexo masculino e feminino em T1 e T2 de acordo com as variáveis das medidas ultrassonográficas da EMQ (**gráfico 1A**) e da AST do MRF (**gráfico 1B**). Também ilustra a porcentagem de aumento da ecogenicidade muscular do MRF (**gráfico 1C**) por avaliação ultrassonográfica seriada de 12 meses.

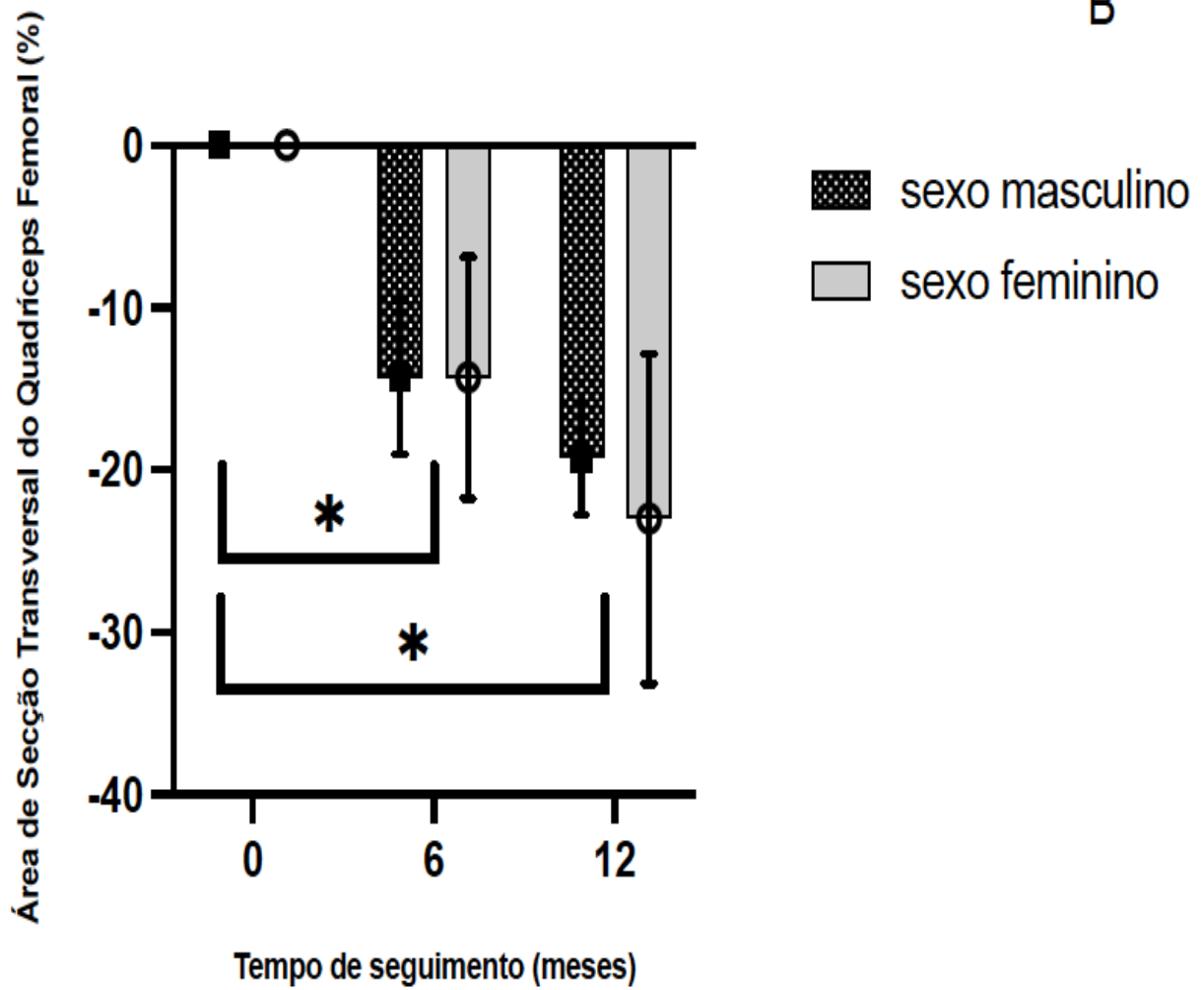
A



**Gráfico 1A.** Porcentagem de perda de massa muscular esquelética no sexo masculino e sexo feminino em seguimento T1 ( $\Delta T1$ ) e T2 ( $\Delta T2$ ) pela avaliação ultrassonográfica da espessura muscular do quadríceps femoral.

\* Teste t pareado ( $p < 0,01$ )

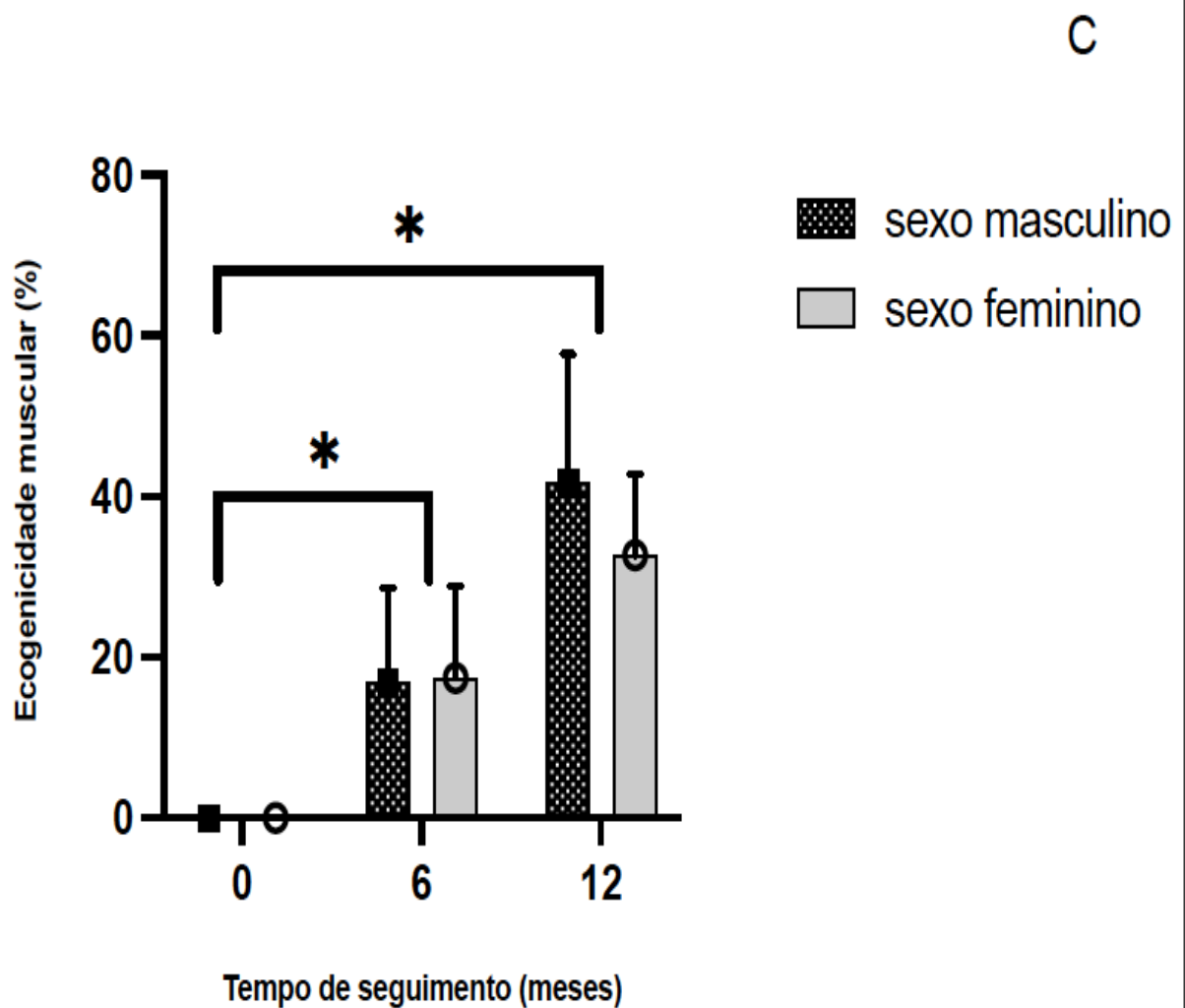
B



**Gráfico 1B.** Porcentagem de perda de massa muscular esquelética no sexo masculino e sexo feminino em seguimento T1 ( $\Delta T1$ ) e T2 ( $\Delta T2$ ) pela avaliação ultrassonográfica da área de secção transversal do músculo reto femoral no quadríceps.

\* Teste t pareado ( $p < 0,01$ )





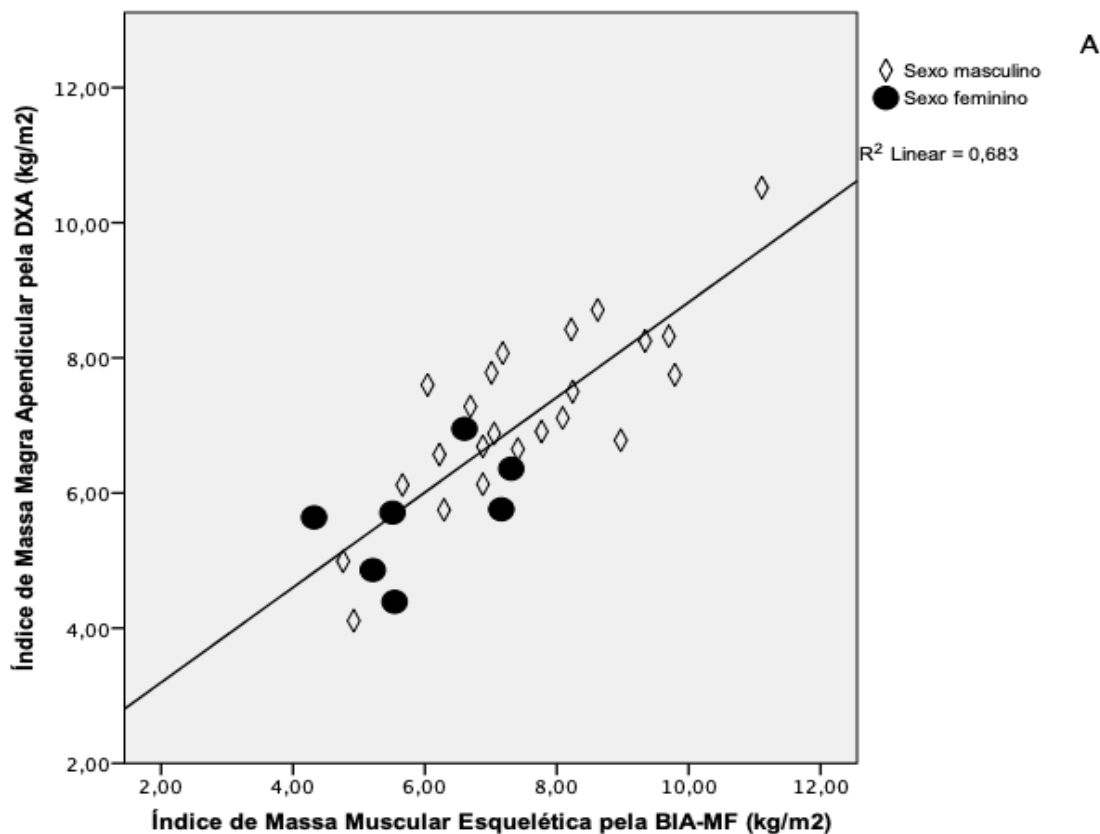
**Gráfico 1C.** Porcentagem de aumento da ecogenidade muscular no sexo masculino e sexo feminino em seguimento T1 ( $\Delta T1$ ) e T2 ( $\Delta T2$ ) pela avaliação ultrassonográfica da área de secção transversal do músculo reto femoral no quadríceps.

\* Teste t pareado ( $p < 0,01$ )

#### 4.6 Correlação entre as variáveis de composição corporal, força muscular, funcionalidade, marcadores nutricionais, hormonais e inflamatórios

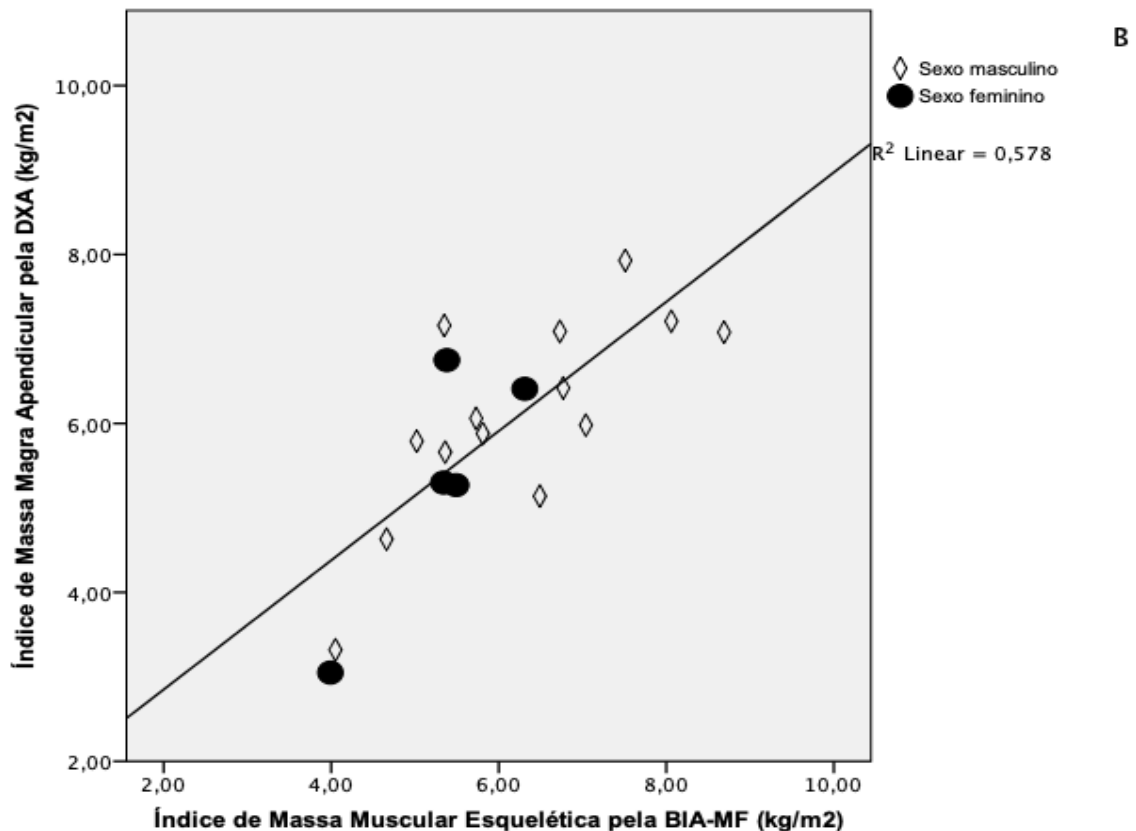
Realizada correlação bivariada entre os índices de baixa massa muscular avaliados pela BIA-MF e pela DXA. Os **gráficos 2A e 2B** mostram as correlações positivas forte entre o IMMA analisado pela DXA e o IME analisado pela BIA-MF de

ambos os sexos nos T0 ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ) e no T2 ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ), respectivamente.



**Gráfico 2A.** Correlação bivariada entre índice de massa muscular esquelética (IME) pela análise de bioimpedância elétrica multifrequencial (BIA-MF) e índice de massa magra apendicular por absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) no T0.

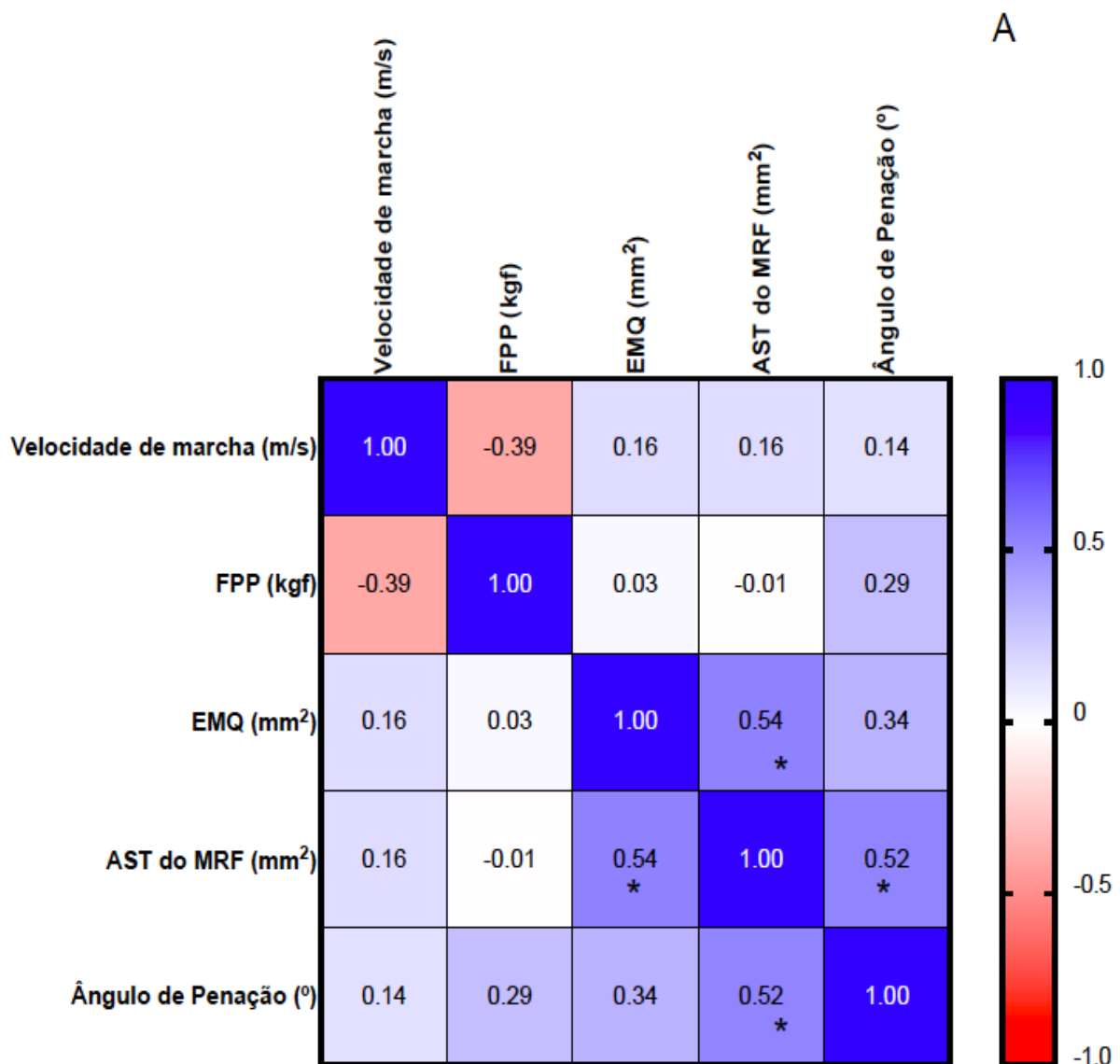
Os **gráficos 3A e 3B** mostram a matriz de correlação entre os valores contínuos da diferença de médias entre T0 e T2 em relação às medidas da massa muscular esquelética analisada pelo US pela EMQ, da AST do MRF e do AP, além das medidas de força muscular (dinamometria manual) e de funcionalidade física (velocidade de marcha) em idosos do sexo masculino e do sexo feminino com DRC em HDF no seguimento de 12 meses (T2). Entre os idosos do sexo masculino (**gráfico 3A**), observou-se correlação positiva moderada entre a AST do MRF e o AP avaliados pelo US ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,04$ ) e correlação positiva moderada entre a EMQ e a AST do MRF ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,04$ ). Já no sexo feminino (**gráfico 3B**), houve correlação positiva forte bivariada com significância estatística entre a velocidade de marcha mensurada com o AP avaliada pelo US ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,04$ ).



**Gráfico 2B.** Correlação bivariada entre índice de massa muscular esquelética (IME) pela análise de bioimpedância elétrica multifrequencial (BIA-MF) e índice de massa magra apendicular por absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) no T2.

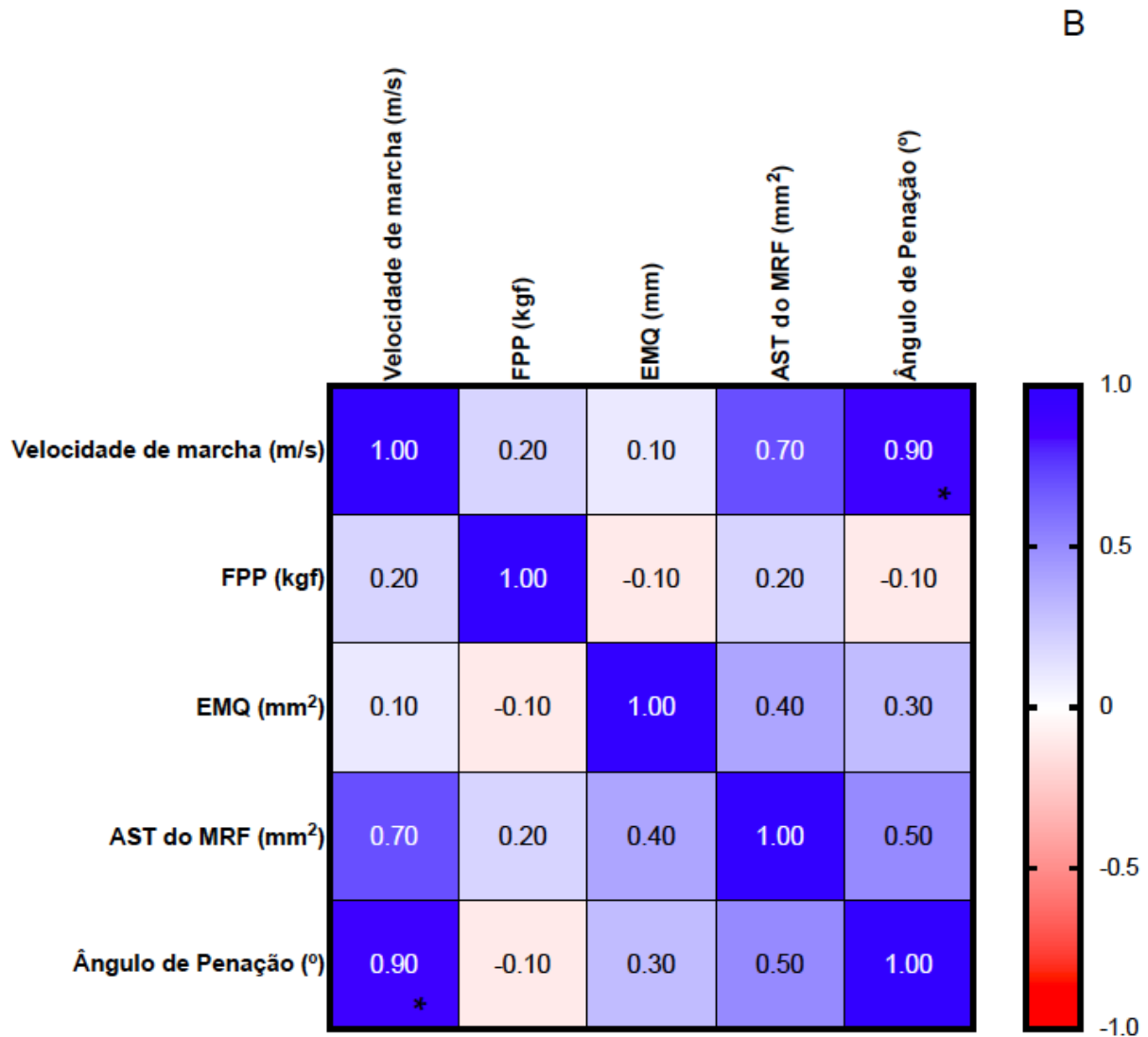
Realizada correlação entre as variáveis de massa muscular esquelética pelo US muscular (AST do MRF e AP), marcadores hormonais (testosterona total e IGF-1 BP3), marcador nutricional (albumina) e marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$  e PCR-US) em ambos os sexos e nos diferentes tempos (T0, T1 e T2).

No T0, para idosos do sexo masculino houve correlação bivariada entre a AST do MRF e o IGF-1 BP3 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,03$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,01$ ) e o AP ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,01$ ). Também houve correlação negativa entre a albumina sérica e o PCR-US ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,04$ ). Para o sexo feminino, houve correlação bivariada forte entre a AST do MRF e o AP ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,02$ ) e entre albumina sérica e a testosterona total ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,03$ ) e correlação negativa forte entre albumina sérica e o TNF- $\alpha$  ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,03$ ).



**Gráfico 3A.** Matriz de correlação da diferença de médias entre T0 e T2 no sexo masculino das medidas da EMQ (Espessura Muscular do Quadríceps), AST do MRF (Área de Secção Transversal do Músculo Reto Femoral), Ângulo de Penação, medidas de FPP (Força de Preensão Palmar) e de Velocidade de Marcha.

\*  $p < 0,05$  (Correlação de Spearman)



**Gráfico 3B.** Matriz de correlação da diferença de médias entre T0 e T2 no sexo feminino das medidas da EMQ (Espessura Muscular do Quadríceps), AST do MRF (Área de Secção Transversal do Músculo Reto Femoral), Ângulo de Penação, medidas de FPP (Força de Preensão Palmar) e de Velocidade de Marcha.

\*  $p < 0,05$  (Correlação de Spearman)

No T1, para idosos do sexo masculino houve correlação bivariada moderada entre a AST do MRF e o IGF-1 BP3 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,03$ ) e o AP ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,01$ ). Para o sexo feminino, houve correlação negativa forte entre o AP e o IGF-1 BP3 ( $r = -0,92$ ;  $p = 0,03$ ).

No T2, para idosos homens houve correlação negativa entre o PCR-US e a AST do MRF ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,01$ ) e o IGF-1 BP3 ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,01$ ). Para o sexo feminino, houve correlação negativa forte entre a albumina sérica e o PCR-US ( $r = -0,90$ ;  $p = 0,04$ ).

## 5. Discussão

Neste estudo observacional, considerando a amostra de pacientes idosos com DRC submetidos à HDF-OL, observou-se uma acelerada perda de massa muscular esquelética, nos primeiros 12 meses de terapia dialítica, quando acompanhados seriadamente pela US muscular de quadríceps. Foi demonstrado uma redução da AST do MRF de  $19,3 \pm 6,9\%$  (IC 95% 15,2-23,2;  $p < 0,01$ ) em homens e  $23,0 \pm 8,2\%$  (IC 95% 12,8-31,1;  $p < 0,01$ ) em mulheres neste período de seguimento. Diferentemente de outros métodos de composição corporal como DXA e BIA-MF, somente a US muscular mostrou uma redução significativa de massa muscular esquelética em ambos os sexos durante esse período ( $p < 0,01$ ).

A prevalência de sarcopenia em pacientes com DRC já foi relatada, variando de 6% a 10% entre pacientes com DRC em tratamento conservador (156, 157) e de 4% a 64% entre os pacientes em terapia dialítica (158-160). Em especial, pacientes idosos em terapia dialítica estão mais expostos a condições relacionadas à DRC (aumento do catabolismo proteico induzido por acidose metabólica, citocinas pró-inflamatórias, hiperparatireoidismo secundário e comorbidades associadas) e ao procedimento de diálise (aumento da degradação de proteínas, diminuição da síntese proteica e perda de nutrientes pelo processo dialítico) (6, 119, 161).

A perda de massa e função muscular relacionada à idade foi inicialmente denominada sarcopenia por Rosenberg (162). Mais recentemente, o EWGSOP (2010), definiu sarcopenia como "uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e força com um risco aumentado de resultados adversos, como incapacidade física, redução de qualidade de vida e maior risco de morte" (10). Todavia, a última revisão do grupo europeu (EWGSOP2), a avaliação de força muscular recebeu um maior destaque na definição, porém a medida da massa muscular ainda é necessária como um critério de confirmação diagnóstica, sugerindo a necessidade de um método diagnóstico de avalie tanto a quantidade como também a qualidade das fibras musculares (64).

Existem vários estudos clínicos sobre as consequências da acelerada perda de músculo esquelético na DRC, correlacionando substitutos de massa muscular a pior qualidade de vida, depressão, desnutrição, complicações cardiometabólicas, maior risco de hospitalizações e morte em populações com DRC em diálise (163-165). Em paralelo, tornou-se aparente que a DRC está ligada à função muscular prejudicada,

menor mobilidade e capacidade de exercícios físicos e, finalmente, piores desfechos (158, 164).

Nas últimas duas décadas, alguns estudos têm sugerido métodos diagnósticos para avaliação da composição corporal (DXA e BIA) e fórmulas para estimar a MLG e MM em pacientes com DRC, principalmente com base na excreção de creatinina urinária de 24 horas, concentração de creatinina sérica, ou quantidade de creatinina no dialisado (166-170). O uso dessas equações está em concordância aceitável com vários métodos de referência, mas com considerável sub e superestimação da massa muscular (166-170). Todavia, como estas estimativas não incluíram avaliações da degradação da creatinina ou excreção diária de creatinina, isso pode induzir aos erros de estimação da composição corporal (171).

Recentemente, a US muscular tem sido aplicada em pacientes com DRC para avaliação e monitoramento do músculo esquelético. Suas principais vantagens, em comparação com outras técnicas diagnósticas, são representadas por menor custo, maior portabilidade e ausência de exposição à radiação, e a possibilidade de ser aplicada de forma simples por profissional treinado (172). Sua fácil portabilidade é de particular interesse no ambiente de pesquisa e prática clínica em DRC, uma vez que os pacientes podem ser avaliados durante as sessões de diálise ou visitas ambulatoriais.

Em comparação com outras técnicas beira leito como a antropometria, a DXA e a BIA, a US permite a visualização em tempo real da estrutura alvo, permitindo a avaliação do tamanho do músculo (espessura e área) e/ou qualidade das fibras, por meio da ecogenicidade, que fornece informações sobre a presença de inflamação, fibrose e infiltração adiposa inter e intramuscular (172). Todavia, como é um método que está sujeito a variabilidade inter e intraobservador, é importante padronizar as condições de realização e, se possível, ter o mesmo observador para medições longitudinais repetidas, garantindo assim condições de avaliações próximas ao peso seco.

Em pacientes com DRC, a US muscular do quadríceps já foi descrita em pacientes em HD convencional antes e após a sessão de diálise, para avaliar se a presença de sobrecarga de fluidos ou as rápidas mudanças de fluidos causados pelo tratamento poderiam influenciar as medidas musculares (173). Nenhuma diferença foi encontrada entre as medições realizadas antes e após a diálise, sendo que a

correlação entre as medidas foi forte, mostrando que o músculo quadríceps não é influenciado pela sobrecarga de fluidos (173).

Em outro estudo, Gould et al. demonstraram uma correlação forte entre a medida da AST do MRF pela US muscular comparado à RNM (padrão-ouro para avaliação de músculo esquelético), antes e após 12 semanas de exercício de resistência em pacientes com DRC em tratamento conservador (174). Além disso, houve uma associação positiva moderada observada entre as alterações na AST do MRF pela US com a RNM após o exercício de resistência (174).

Além da avaliação pela US muscular na DRC, também já foi descrita essa técnica para avaliação de pacientes com lesão renal aguda (LRA), sendo validada pela TC, mostrando pequeno e não significativo viés diferencial e proporcional em comparação entre os dois métodos diagnósticos (175). Também em pacientes com LRA, a US foi usada com sucesso para monitorar o músculo do quadríceps nos primeiros 5 dias de internação na unidade de terapia intensiva (UTI), sendo capaz de identificar a perda muscular precocemente (176).

Estudos prévios em pacientes com DRC (177) e idosos (178-180) investigaram o papel da espessura do músculo esquelético dos membros inferiores no diagnóstico de sarcopenia, embora nenhum destes estudos explorou pontos de corte para medidas da EMQ ou da AST do MRF em pacientes idosos com DRC. Além disso, embora Patel et al. tenham examinado o papel dos pontos de corte sugeridos da AST do MRF para discriminar a capacidade de ficar em pé (avaliação de funcionalidade) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (181) e fragilidade em pacientes na fase de recuperação cirúrgica (182), nenhuma pesquisa correlacionou as medidas avaliadas seriadamente pela US com a capacidade de diagnosticar sarcopenia (ou seja, baixa massa muscular associada à perda de força muscular) em idosos com DRC submetidos à diálise.

Recentemente, Wilkinson et al. (2021) demonstraram que a medida ultrassonográfica da AST do MRF foi capaz de distinguir, com precisão razoável, baixa massa muscular entre pacientes adultos com DRC em tratamento conservador (183). Os pesquisadores determinaram pontos de corte da AST do MRF para o diagnóstico de sarcopenia ( $< 8,9 \text{ cm}^2$  no sexo masculino e  $< 5,7 \text{ cm}^2$  no sexo feminino). Além disso, valores da área sob a curva de 0,7 a 0,9 (razoável a excelente), mostraram que um único local de avaliação pode ser uma medida apropriada de sarcopenia com alta sensibilidade (100% para os ambos sexos) e especificidade mais baixa (47% para o



sexo masculino e 71% o sexo feminino) (183). Em outra pesquisa, Wilkinson et al. (2021) mostraram a correlação entre a medida ultrassonográfica da ecogenicidade muscular com a força e desempenho físico entre 90 pacientes adultos com DRC em tratamento conservador. Esse estudo mostrou uma correlação negativa entre as variáveis de qualidade e função muscular pois quanto maior a ecogenicidade muscular, menor foram os parâmetros de força e funcionalidade (184).

Correlações entre as medidas da US muscular (AST, EMQ e AP) foram realizadas em nosso estudo e foi observado correlação bivariada positiva forte entre AP e AST do MRF no sexo masculino ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,04$ ). Todavia, Watson et al. demonstraram não haver essa correlação entre AP e AST do MRF em uma população de 38 pacientes com DRC em tratamento conservador (estádios 3 e 4) que foram avaliados por US muscular em 2 tempos: inicial e após 8 semanas de treino físico de resistência (185). Vale lembrar que o AP se refere à organização das fibras musculares em relação ao tendão e é um determinante importante da função muscular sob carga e durante o movimento.

Importante ressaltar que até este momento, não há na literatura publicações de avaliação de massa muscular esquelética por método de composição corporal e correlação entre força e função muscular em pacientes idosos com DRC submetidos à HDF-OL para diagnóstico de sarcopenia. Murtas et al. recentemente publicaram um estudo de comparação entre os efeitos metabólicos, a quantificação da perda de aminoácidos e consequências na MLG pela BIA entre pacientes com DRC em HD convencional e HDF (pré e pós-dilucional) por 12 meses de seguimento (186). Este estudo confirmou a mesma perda de aminoácidos entre os 2 métodos dialíticos (6 g/sessão) e redução significativa no AF pela BIA ( $p=0,03$ ), porém sem alterações da MLG e MM após 12 meses de terapia dialítica. Uma limitação deste estudo foi que a avaliação de composição corporal pela BIA não diferenciou os grupos de HD convencional e HDF, e também não foi avaliada a força muscular para estabelecer o diagnóstico de sarcopenia (186).

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, a amostra oportunística foi relativamente pequena, porém esta foi prontamente avaliada de forma adequada para distinguir massa muscular esquelética reduzida por diferentes métodos diagnósticos de composição corporal (DXA, BIA-MF e US muscular). Esta investigação ampla foi capaz de investigar a massa muscular reduzida de forma suficiente para classificar os pacientes em sarcopênicos ou sarcopênicos graves com base nos últimos critérios do

EWGSOP2, em conjunto com a avaliação de força muscular e desempenho físico. Uma outra limitação do estudo é que, mesmo a amostra sendo de um coorte de pacientes idosos com DRC incidentes em um método dialítico único (HDF-OL), a etiologia da DRC foi heterogênea sendo que 36,7% eram idosos diabéticos, o que pode sobremaneira interferir em maior perda de massa muscular esquelética, em especial devido à maior formação de produtos oriundos de glicação, que são altamente miotóxicos e aceleram o catabolismo muscular. A amostra de indivíduos do sexo feminino foi bastante limitada e nossos resultados devem ser interpretados com cuidado neste subgrupo de pacientes.

Outro importante fator de limitação é que para a utilização da US deve se lembrar que a medição da EMQ e da AST do MRF não leva em consideração a composição do músculo esquelético (por exemplo, massa magra, massa gordura intermuscular, tecido fibrótico ou edema). Embora alguns condições e parâmetros da US, como intensidade de ecogenicidade, podem fornecer um marcador de infiltração gordurosa intramuscular, esses marcadores ainda precisam ser validados contra biomarcadores apropriados. Os profissionais de saúde que utilizam a US muscular para acompanhamento da massa muscular esquelética devem estar cientes dessas limitações, especialmente em pacientes idosos com DRC, nos quais obesidade, fibrose, mioesteatose e sobrecarga de fluidos são altamente prevalentes.

Apesar destas limitações, nosso estudo tem peculiaridades que devem ser ressaltadas: 1. A avaliação de força e massa muscular simultaneamente permitiu estabelecer de forma mais precisa o diagnóstico de sarcopenia; 2. Um único observador realizou todos os exames de US, reduzindo o viés inter-observador; 3. A metodologia empregada foi ampla e permitiu uma comparação entre métodos; 4. A inclusão de idosos com DRC em diálise torna os achados importantes para esta população pouco representada na literatura; 5. A descrição detalhada da metodologia possibilita a disseminação do método em outras populações.

Existem vários métodos diagnósticos para estimar a massa muscular esquelética, e cada um deles tem vantagens e limitações de uso. Em última análise, a escolha do método depende da praticidade, disponibilidade, finalidade e necessidade de profissional especializado. Além disso, a necessidade de um método diagnóstico que permita um acompanhamento seriado do paciente com DRC em terapia dialítica é extremamente vantajoso para um diagnóstico precoce e uma intervenção rápida em razão da perda de massa muscular.

Sendo assim, a US muscular pode fornecer aos profissionais de saúde um método não invasivo, de baixo custo, de rápida realização e pode ser uma ferramenta recomendada para monitorar e acompanhar a saúde da musculatura esquelética em pacientes idosos com DRC submetidos à HDF-OL, além da possibilidade de correlacionar as medidas ultrassonoráficas com as mensurações de força muscular e desempenho físico para identificar a sarcopenia nessa população.

## **6. Conclusão**

Neste estudo demonstramos que é possível avaliar e seguir por ultrassonografia muscular do quadríceps, a quantidade de massa muscular esquelética e a qualidade das fibras musculares em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) com DRC submetidos à HDF-OL.

Além disso, foi mostrado uma forte correlação das medidas ultrassonográficas por avaliação seriada da musculatura esquelética do quadríceps, tanto com índices de massa muscular obtidos por outros métodos de avaliação de composição corporal (DXA e BIA-MF), mas também com medidas de força muscular e desempenho físico, para diagnosticar os pacientes idosos com DRC submetidos à HDF-OL com sarcopenia.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Parahyba MI, Stevens K, Henley W, Lang IA, Melzer D. Reductions in disability prevalence among the highest income groups of older Brazilians. *Am J Public Health*. 2009;99(1):81-6.
2. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. *Cells*. 2019;8(11).
3. Johnson D. The CARI guidelines. Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10 Suppl 4:S133-76.
4. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 72. United States 2007. p. 247-59.
5. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-49.
6. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77-90.
7. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504-16.
8. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr*. 1999;129(1S Suppl):247s-51s.
9. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(1):53-66.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
11. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.

12. Oshima Y, Shiga T, Namba H, Kuno S. Estimation of whole-body skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis in the standing position. *Obes Res Clin Pract.* 2010;4(1):e1-e82.
13. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135-42.
14. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2210-6.
15. Galindo Martín CA, Monares Zepeda E, Lescas Méndez OA. Bedside Ultrasound Measurement of Rectus Femoris: A Tutorial for the Nutrition Support Clinician. *J Nutr Metab.* 2017;2017:2767232.
16. Abe T, Thiebaud RS, Loenneke JP, Young KC. Prediction and validation of DXA-derived appendicular lean soft tissue mass by ultrasound in older adults. *Age (Dordr).* 2015;37(6):114.
17. Chauveau P, Moreau K, Lasseur C, Fouque D, Combe C, Aparicio M. [Sarcopenia or uremic myopathy in CKD patients]. *Nephrol Ther.* 2016;12(2):71-5.
18. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4s):S1-s115.
19. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
20. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(9):1376-83.
21. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):48-53.
22. Comini LO, de Oliveira LC, Borges LD, Dias HH, Batistelli CRS, Ferreira ES, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(9):1666-73.

23. Pesquisa nacional por amostra de domicílios. Síntese de indicadores 2015 / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento.: IBGE; 2016. p. 108p.
24. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25-9.
25. Gekle M. Kidney and aging - A narrative review. *Exp Gerontol*. 2017;87(Pt B):153-5.
26. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28.
27. Rule AD, Cornell LD, Poggio ED. Senile nephrosclerosis--does it explain the decline in glomerular filtration rate with aging? *Nephron Physiol*. 2011;119 Suppl 1(Suppl 1):p6-11.
28. Glassock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82(3):270-7.
29. Hughson MD, Hoy WE, Bertram JF. Progressive Nephron Loss in Aging Kidneys: Clinical-Structural Associations Investigated by Two Anatomical Methods. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(10):2526-36.
30. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should "conventional" be redefined? *Semin Dial*. 2018;31(6):625-32.
31. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1202-7.
32. Guedes M, Dambiski AC, Canhada S, Barra ABL, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvello Neto AL, et al. Achieving high convective volume in hemodiafiltration: Lessons learned after successful implementation in the HDFit trial. *Hemodial Int*. 2021;25(1):50-9.
33. Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K. Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205037.
34. Sande FMV, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KML. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(9):1916-20.

35. Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, Elting JWW, Aries MJH, Krijnen WP, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4):1317-25.
36. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Lee CC, Chang SJ, Wu IW, et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2457-64.
37. Muñoz R, Gallardo I, Valladares E, Saracho R, Martínez I, Ocharan J, et al. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodial Int*. 2006;10 Suppl 1:S28-32.
38. Canaud B. The early years of on-line HDF: how did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol*. 2011;175:93-109.
39. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2617-24.
40. Vanholder R, Abou-Deif O, Argiles A, Baurmeister U, Beige J, Brouckaert P, et al. The role of EUTox in uremic toxin research. *Semin Dial*. 2009;22(4):323-8.
41. Schiff H. Online hemodiafiltration and mortality risk in end-stage renal disease patients: A critical appraisal of current evidence. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(2):159-68.
42. Park HC, Lee YK. Who is the winner, pre-, post-, or mixed-dilution hemodiafiltration? *Kidney Res Clin Pract*. 402021. p. 332-4.
43. Park KS, Kang EW, Chang TI, Jo W, Park JT, Yoo TH, et al. Mixed- versus predilution hemodiafiltration effects on convection volume and small and middle molecule clearance in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled trial. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(3):445-56.
44. Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Keomany C, Mahatanan N, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Long-term efficacy of pre- and post-dilution online hemodiafiltration with dialyzer reuse. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(5):650-6.
45. Tattersall JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):542-50.
46. Basile C, Davenport A, Blankestijn PJ. Why choose high volume online post-dilution hemodiafiltration? *J Nephrol*. 2017;30(2):181-6.



47. Savica V, Ciolino F, Monardo P, Mallamace A, Savica R, Santoro D, et al. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr.* 2006;16(3):237-40.
48. Lee YH, Shin YS, Lee SY, Kim YG, Lee SH, Moon JY, et al. Effects of online hemodiafiltration on anemia and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(1):103-11.
49. Vega A, Quiroga B, Abad S, Aragoncillo I, Arroyo D, Panizo N, et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial.* 2015;19(3):267-71.
50. Piccoli GB, Cabiddu G, Moio MR, Fois A, Cao R, Molino I, et al. Efficiency and nutritional parameters in an elderly high risk population on hemodialysis and hemodiafiltration in Italy and France: different treatments with similar names? *BMC Nephrol.* 2018;19(1):171.
51. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Panocchia N, Rossi Fanelli F, et al. Switch from bicarbonate hemodialysis to hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate (HFR): effects on nutritional status, microinflammation, and beta-microglobulin. *Artif Organs.* 2005;29(3):259-63.
52. Macías N, Vega A, Abad S, Santos A, Cedeño S, Linares T, et al. Is High-Volume Online Hemodiafiltration Associated With Malnutrition? *Ther Apher Dial.* 2017;21(4):361-9.
53. Fournier A, Birmelé B, François M, Prat L, Halimi JM. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration and nutritional consequences. *Int J Artif Organs.* 2015;38(2):76-82.
54. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Efrati S, et al. Nutritional and inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. *J Ren Nutr.* 2009;19(3):238-47.
55. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
56. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
57. Martins C, Saeki SL, Nascimento MMD, Lucas Júnior FM, Vavruk AM, Meireles CL, et al. Consensus on the standard terminology used in the nutrition care of adult patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2021;43(2):236-53.

58. Zambelli C, Gonçalves R, Alves J, Araújo G, Gonçalves R, Gusmão M, et al. Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Renal. *BRASPEN J.* 2021;36:2-22.
59. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21(1):55-67.
60. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):191-200.
61. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1251-63.
62. Fetter RL, Bigogno FG, de Oliveira FG, Avesani CM. Cross-cultural adaptation to Portuguese of tools for assessing the nutritional status of patients on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):176-85.
63. Badiou S, Cristol JP, Jaussent I, Terrier N, Morena M, Maurice F, et al. Fine-tuning of the prediction of mortality in hemodialysis patients by use of cytokine proteomic determination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):423-30.
64. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
65. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-9.
66. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1410-8.
67. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-58.
68. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.

69. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):2-9.
70. Argiles JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Manas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):789-96.
71. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2:27.
72. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
73. Masanés F, Rojano ILX, Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, et al. Cut-off Points for Muscle Mass - Not Grip Strength or Gait Speed - Determine Variations in Sarcopenia Prevalence. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(7):825-9.
74. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan*. 2014;3(1):9.
75. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-78.
76. Bruyère O, Beaudart C, Reginster JY, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *Eur Geriatr Med*. 2016;7:243-46.
77. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. 2019;105(1):1-14.
78. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28-36.

79. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(3):247-52.
80. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(8):898-903.
81. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin Epidemiol.* 2018;10:71-82.
82. Barbosa-Silva TG, Menezes AM, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1136-41.
83. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170.
84. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):881-9.
85. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(1):39-46.
86. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama.* 2011;305(1):50-8.
87. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(4):M221-31.
88. Gonçalves TJM, Horie LM, Gonçalves SEAB, Bacchi MK, Bailer MC, Barbosa-Silva TG, et al. Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Envelhecimento. *BRASPEN J.* 2019;34(Suppl. 3):2-58.
89. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, Kasahara Y, Shindo M, Miyachi M, et al. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(7).

90. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition*. 1996;12(11-12):749-62.
91. Brozek J, Kihlberg JK, Taylor HL, Keys A. Skinfold distributions in middle-age American men: a contribution to norms of leanness-fatness. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;110:492-502.
92. Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):833-41.
93. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):388s-96s.
94. Gonzalez MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):49-52.
95. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN, Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):489s-97s.
96. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):180-93.
97. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
98. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 8: © 2017 The Authors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders.; 2017. p. 187-9.
99. Kennel KA, Sfeir JG, Drake MT. Optimizing DXA to Assess Skeletal Health: Key Concepts for Clinicians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12).
100. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019:3548284.

101. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):496-507.
102. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1505-11.
103. Yoon DY, Moon JH, Kim HK, Choi CS, Chang SK, Yun EJ, et al. Comparison of low-dose CT and MR for measurement of intra-abdominal adipose tissue: a phantom and human study. *Acad Radiol.* 2008;15(1):62-70.
104. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20(2):205-17.
105. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(4):290-300.
106. Agyapong-Badu S, Warner M, Samuel D, Narici M, Cooper C, Stokes M. Anterior thigh composition measured using ultrasound imaging to quantify relative thickness of muscle and non-contractile tissue: a potential biomarker for musculoskeletal health. *Physiol Meas.* 2014;35(10):2165-76.
107. Thom JM, Morse CI, Birch KM, Narici MV. Influence of muscle architecture on the torque and power-velocity characteristics of young and elderly men. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100(5):613-9.
108. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):81-8.
109. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull.* 2010;95:139-59.
110. Hammond K, Mampilly J, Laghi FA, Goyal A, Collins EG, McBurney C, et al. Validity and reliability of rectus femoris ultrasound measurements: Comparison of curved-array and linear-array transducers. *J Rehabil Res Dev.* 2014;51(7):1155-64.
111. Ruas C, Pinto R, D Lima C, Costa P, Brown L. Test-retest reliability of muscle thickness, echo-intensity and cross sectional area of quadriceps and hamstrings muscle groups using B-mode ultrasound. *Journal of Kinesiology and Sports Science.* 2017;5(1):35-41.

112. Tomko PM, Muddle TW, Magrini MA, Colquhoun RJ, Luera MJ, Jenkins ND. Reliability and differences in quadriceps femoris muscle morphology using ultrasonography: The effects of body position and rest time. *Ultrasound*. 2018;26(4):214-21.
113. Ticinesi A, Narici MV, Lauretani F, Nouvenne A, Colizzi E, Mantovani M, et al. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(12):1437-43.
114. Lieber RL, Fridén J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve*. 2000;23(11):1647-66.
115. Izquierdo M, Häkkinen K, Ibañez J, Garrues M, Antón A, Zúñiga A, et al. Effects of strength training on muscle power and serum hormones in middle-aged and older men. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(4):1497-507.
116. Frontera WR, Reid KF, Phillips EM, Krivickas LS, Hughes VA, Roubenoff R, et al. Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(2):637-42.
117. Serratrice G, Toga M, Roux H, Murisasco A, de Bisschop G. [Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients]. *Presse Med*. 1967;75(37):1835-8.
118. Tilki HE, Akpolat T, Coşkun M, Stålberg E. Clinical and electrophysiologic findings in dialysis patients. *J Electromyogr Kinesiol*. 2009;19(3):500-8.
119. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1655-65.
120. Souza VA, Oliveira D, Mansur HN, Fernandes NM, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):98-105.
121. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(9):1437-45.
122. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):735-43.
123. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):369-83.

124. Nederveen JP, Ibrahim G, Fortino SA, Snijders T, Kumbhare D, Parise G. Variability in skeletal muscle fibre characteristics during repeated muscle biopsy sampling in human vastus lateralis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(4):368-75.
125. Barnouin Y, McPhee JS, Butler-Browne G, Bosutti A, De Vito G, Jones DA, et al. Coupling between skeletal muscle fiber size and capillarization is maintained during healthy aging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):647-59.
126. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(2):E219-25.
127. Sakkas GK, Ball D, Mercer TH, Sargeant AJ, Tolfrey K, Naish PF. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2074-81.
128. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):10-5.
129. Cabrera VJ, Hansson J, Klinger AS, Finkelstein FO. Symptom Management of the Patient with CKD: The Role of Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):687-93.
130. Adams GR, Vaziri ND. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure: effects of exercise. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(4):F753-61.
131. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*. 2006;147(9):4160-8.
132. Boivin MA, Battah SI, Dominic EA, Kalantar-Zadeh K, Ferrando A, Tzamaloukas AH, et al. Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during haemodialysis. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(10):903-10.
133. Almushayt SJ, Hussain S, Wilkinson DJ, Selby NM. A Systematic Review of the Acute Effects of Hemodialysis on Skeletal Muscle Perfusion, Metabolism, and Function. *Kidney Int Rep*. 2020;5(3):307-17.
134. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):12-22.
135. Sun DF, Chen Y, Rabkin R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney Int*. 2006;70(3):453-9.
136. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):419-27.



137. Wilkes EA, Selby AL, Atherton PJ, Patel R, Rankin D, Smith K, et al. Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1343-50.
138. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(12):M716-24.
139. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2337-43.
140. den Hoedt CH, Mazairac AHA, van den Dorpel MA, Grooteman MPC, Blankestijn PJ. Effect of hemodiafiltration on mortality, inflammation and quality of life. *Contrib Nephrol.* 2011;168:39-52.
141. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16 Suppl 1:S83-8.
142. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
143. Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(6):1679-87.
144. Lim JY, Low NA, Merchant RA. Prevalence of sarcopenia in pre-frail community dwelling older adult and utility of SARC-F, SARC-CalF and calf circumference in case finding. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2020;5(3):53-6.
145. Santos LP, Gonzalez MC, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. New Prediction Equations to Estimate Appendicular Skeletal Muscle Mass Using Calf Circumference: Results From NHANES 1999-2006. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019.
146. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D, et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients.* 2018;10(1).
147. Wang WL, Liang S, Zhu FL, Liu JQ, Chen XM, Cai GY. Association of the malnutrition-inflammation score with anthropometry and body composition

measurements in patients with chronic kidney disease. *Ann Palliat Med*. 2019;8(5):596-603.

148. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-2.

149. Richards LG, Olson B, Palmiter-Thomas P. How forearm position affects grip strength. *Am J Occup Ther*. 1996;50(2):133-8.

150. Wang YC, Bohannon RW, Li X, Sindhu B, Kapellusch J. Hand-Grip Strength: Normative Reference Values and Equations for Individuals 18 to 85 Years of Age Residing in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018;48(9):685-93.

151. Thaler-Kall K, Peters A, Thorand B, Grill E, Autenrieth CS, Horsch A, et al. Description of spatio-temporal gait parameters in elderly people and their association with history of falls: results of the population-based cross-sectional KORA-Age study. *BMC Geriatr*. 2015;15:32.

152. Kim H, Choi GH, Shim KE, Lee JH, Heo NJ, Joo KW, et al. Changes in bioimpedance analysis components before and after hemodialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(4):393-403.

153. Björkman MP, Pitkala KH, Jyväkorpi S, Strandberg TE, Tilvis RS. Bioimpedance analysis and physical functioning as mortality indicators among older sarcopenic people. *Exp Gerontol*. 2019;122:42-6.

154. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1481-92.

155. Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve*. 2021;63(4):455-66.

156. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1718-25.

157. Lai S, Muscaritoli M, Andreatozzi P, Sgreccia A, De Leo S, Mazzaferro S, et al. Sarcopenia and cardiovascular risk indices in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy. *Nutrition*. 2019;62:108-14.

158. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1720-8.

159. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(7):710-7.
160. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr*. 2014;33(1):64-8.
161. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM, et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(1):E107-16.
162. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):337-9.
163. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr*. 2008;27(4):557-64.
164. Martinson M, Ikizler TA, Morrell G, Wei G, Almeida N, Marcus RL, et al. Associations of body size and body composition with functional ability and quality of life in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1082-90.
165. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2366-72.
166. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(7):1475-85.
167. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Cendoroglo M, Pedrosa A, Castro ML, et al. Assessment of body composition by dual energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and creatinine kinetics in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2289-95.
168. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, Lee M, Oreopoulos A, Benner D, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):130-9.
169. Wilson FP, Xie D, Anderson AH, Leonard MB, Reese PP, Delafontaine P, et al. Urinary creatinine excretion, bioelectrical impedance analysis, and clinical outcomes in patients with CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2095-103.

170. Jassal SK, Wassel CL, Laughlin GA, Barrett-Connor E, Rifkin DE, Ix JH. Urine creatinine-based estimates of fat-free mass in community-dwelling older persons: the Rancho Bernardo study. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):97-102.
171. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci (Lond).* 1980;58(4):327-35.
172. Sabatino A, Broers NJH, van der Sande FM, Hemmelder MH, Fiaccadori E, Kooman JP. Estimation of Muscle Mass in the Integrated Assessment of Patients on Hemodialysis. *Front Nutr.* 2021;8:697523.
173. Sabatino A, Regolisti G, Delsante M, Di Motta T, Cantarelli C, Pioli S, et al. Noninvasive evaluation of muscle mass by ultrasonography of quadriceps femoris muscle in End-Stage Renal Disease patients on hemodialysis. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1232-9.
174. Gould DW, Watson EL, Wilkinson TJ, Wormleighton J, Xenophontos S, Viana JL, et al. Ultrasound assessment of muscle mass in response to exercise training in chronic kidney disease: a comparison with MRI. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(4):748-55.
175. Sabatino A, Regolisti G, di Mario F, Ciuni A, Palumbo A, Peyronel F, et al. Validation by CT scan of quadriceps muscle thickness measurement by ultrasound in acute kidney injury. *J Nephrol.* 2020;33(1):109-17.
176. Sabatino A, Maggiore U, Regolisti G, Rossi GM, Di Mario F, Gentile M, et al. Ultrasound for Non-invasive Assessment and Monitoring of Quadriceps Muscle Thickness in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Front Nutr.* 2021;8:622823.
177. Souza VA, Oliveira D, Cupolilo EN, Miranda CS, Colugnati FAB, Mansur HN, et al. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e392.
178. Minetto MA, Caresio C, Menapace T, Hajdarevic A, Marchini A, Molinari F, et al. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *Pm r.* 2016;8(5):453-62.
179. Wang J, Hu Y, Tian G. Ultrasound measurements of gastrocnemius muscle thickness in older people with sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2193-9.
180. Rustani K, Kundisova L, Capecchi PL, Nante N, Bicchi M. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;83:151-4.

181. Patel S, Nolan C, Barker R, Jones S, Maddocks M, Kon S, et al. Rectus femoris cross-sectional area in COPD: are there functionally relevant cut-points? *Eur Respir J*. 2017;50.
182. Mueller N, Murthy S, Tainter CR, Lee J, Riddell K, Fintelmann FJ, et al. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients as well as Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2016;264(6):1116-24.
183. Wilkinson TJ, Gore EF, Vadaszy N, Nixon DGD, Watson EL, Smith AC. Utility of Ultrasound as a Valid and Accurate Diagnostic Tool for Sarcopenia: Sex-Specific Cutoff Values in Chronic Kidney Disease. *J Ultrasound Med*. 2021;40(3):457-67.
184. Wilkinson TJ, Ashman J, Baker LA, Watson EL, Smith AC. Quantitative Muscle Ultrasonography Using 2D Textural Analysis: A Novel Approach to Assess Skeletal Muscle Structure and Quality in Chronic Kidney Disease. *Ultrason Imaging*. 2021;43(3):139-48.
185. Watson EL, Greening NJ, Viana JL, Aulakh J, Bodicoat DH, Barratt J, et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(2):249-57.
186. Murtas S, Aquilani R, Iadarola P, Deiana ML, Secci R, Cadeddu M, et al. Differences and Effects of Metabolic Fate of Individual Amino Acid Loss in High-Efficiency Hemodialysis and Hemodiafiltration. *J Ren Nutr*. 2020;30(5):440-51.