



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira

**Resposta inflamatória e risco de sarcopenia após infecção por COVID-19  
em pacientes diabéticos renais crônicos com sobrepeso/obesidade, em  
hemodiálise**

Maceió  
2022

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale CRB4 - 661

- O48r Oliveira, Carlos Alexandre Ferreira de.  
Resposta inflamatória e risco de sarcopenia após infecção por COVID-19 em pacientes diabéticos renais crônicos com sobrepeso/obesidade, em hemodiálise / Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira. – 2022.  
70 f. : il.
- Orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.  
Coorientadora: Juliana Célia de Farias Santos.  
Dissertação (mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Maceió, 2022.
- Bibliografia: f. 49-53.  
Apêndices: f. 54-58.  
Anexos: f. 59-70.
1. Doença crônica renal – Inflamação. 2. Obesidade. 3. COVID 19.  
4. Diabetes mellitus. 6. Hemodiálise. I. Título.

CDU: 616.61

CARLOS ALEXANDRE FERREIRA DE OLIVEIRA

**Resposta inflamatória e risco de sarcopenia após infecção por COVID-19 em pacientes diabéticos renais crônicos com sobrepeso/obesidade, em hemodiálise**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em ciências médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Célia de Farias Santos

Maceió  
2022

## Folha de Aprovação

Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira

**Resposta inflamatória e sarcopenia após infecção por COVID-19 em pacientes diabéticos renais crônicos com sobrepeso/obesidade, em hemodiálise**

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 29 de Abril de 2022.



**Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira**

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Medicina

Orientadora

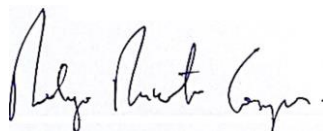


**Prof. Dra. Juliana Célia de Farias Santos**

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Nutrição

Coorientadora

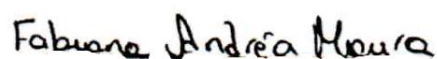
**Banca Examinadora:**



**Prof. Dr. Rodrigo Peixoto Campos**

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Medicina

Examinador interno



**Profa. Dra. Fabiana Andrea Moura**

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Nutrição

Examinadora interna



**Profa. Dra. Alessandra Abel Borges**

Universidade Federal de Alagoas / Instituto de Ciências Biológicas

Examinadora externa

Esta dissertação é dedicada a todas as pessoas especiais que me iniciaram e conduziram no processo da vida, do conhecimento e do amadurecimento pessoal, profissional, acadêmico e humano.

## AGRADECIMENTO

Meus Pais, Cariolando e Fleurete, sempre o início de tudo e o espelho primordial;

Meus filhos, Arthur, Davi, Pedro e Lara, razões para seguir em frente;

Minha esposa, Naira, incentivadora incansável;

Meus irmãos e amigos sempre presentes;

Agradecimento especial as professoras dras. Michelle e Juliana pela paciência e confiança e a toda equipe do laboratório de biologia celular do Instituto de Química da Universidade Federal de Alagoas.

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã”

Leonardo da Vinci

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A nefropatia diabética é a principal patologia que leva pacientes à hemodiálise. Nesse momento de pandemia pela COVID-19, os pacientes diabéticos, em especial, os obesos, fazem parte do grupo de risco para evolução mais grave da doença. Nesse grupo de pacientes, obesos, diabéticos e portadores de doença renal crônica, o processo inflamatório acontece de maneira exacerbada com a elevação de citocinas inflamatórias podendo levar a desfecho fatal. A sarcopenia presente nesta população, surge como um fator complicador da COVID-19, com repercussões ainda incertas no cenário pós infecção. **OBJETIVO:** Investigar a resposta inflamatória e risco de sarcopenia após infecção por COVID-19 em participantes com doença renal crônica e sobrepeso/obesidade, diabéticos, submetidos a hemodiálise. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A amostra foi formada por 32 pacientes, de ambos os sexos, assistidos por três serviços de nefrologia de Maceió, Alagoas. Os participantes foram divididos em dois grupos; A: Aqueles com infecção confirmada por Sars-COV-2 e B: Aqueles que não tiveram infecção por Sars-COV-2. Foram coletados dados demográficos e laboratoriais, além de marcadores de atividade inflamatória, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF-*alfa*. O risco de sarcopenia foi avaliada através da aplicação do SARC-F e por bioimpedância além da análise de força muscular estática. **RESULTADOS:** Os grupos A e B não mostraram diferenças entre si quanto as variáveis demográficas, sexo, idade, tempo de diálise e IMC. Da mesma forma, não houve diferença significativa entre as variáveis laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, Ca, P, Ureia, Creatinina, Albumina, Globulinas e Ferritina), tampouco houve diferença entre os marcadores inflamatórios. Dados de composição corporal, SARC-F e força estática também se mostraram semelhantes entre os grupos. A única variável estatisticamente diferente entre os grupos foi o PTH ( $p = 0,008$ ), maior no grupo A. **CONCLUSÃO:** Não foram encontradas diferenças significativas entre os marcadores inflamatórios e as demais variáveis analisadas entre os grupos, exceto o PTH. Entretanto, este dado isolado não é suficiente para uma correlação definitiva.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Obesidade; COVID 19; Diabetes Mellitus; Inflamação; Hemodiálise

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Diabetic nephropathy is the main pathology that leads patients to hemodialysis. At this time of pandemic by COVID-19, diabetic patients, especially those obese, are part of the risk group for more severe presentation of the disease. In this group of obese, diabetic and chronic kidney disease patients, the inflammatory process occurs in an exacerbated manner, rising inflammatory cytokines and eventually leading to fatal outcome. The sarcopenia present in this specific population emerges as a complicating factor of COVID-19, with repercussions still uncertain in the post-infection scenario. **OBJECTIVE:** To investigate the inflammatory response and risk of sarcopenia after COVID-19 infection in participants with chronic kidney disease and overweight/obesity, diabetics, undergoing hemodialysis. **MATERIALS AND METHODS:** The sample consisted of 32 patients, both sexes, assisted by three different nephrology services in Maceió, Alagoas. The participants were divided into two groups; A: Those with confirmed Infection by SARS-CoV-2 and B: Those without SARS-CoV-2 infection. Demographic and laboratory data were collected, as well as markers of inflammatory activity, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF-alpha. The risk of sarcopenia was evaluated by the application of SARC-F and by bioimpedance in addition to static muscle strength analysis. **RESULTS:** Groups A and B showed no differences in demographic variables, gender, age, dialysis time and BMI. Similarly, there was no significant difference between laboratory variables (hematocrit, hemoglobin, Ca, P, Urea, Creatinine, Albumin, Globulins and Ferritin), nor was there any difference between inflammatory markers. Data of body composition, SARC-F and static strength were also similar between both groups. The only statistically different variable between the groups was the PTH ( $p = 0.008$ ), higher in group A. **CONCLUSION:** No significant difference was found among inflammatory markers or any analyzed variables between groups A and B, except for PTH, this isolated data is not sufficient for a definitive correlation.

Keywords: Chronic Kidney Disease; COVID-19; Obesity; Diabetes Mellitus; Inflammation; Hemodialysis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Classificação da DRC, conforme nível de função renal.....	20
Figura 2. Algoritmo de inclusão de participantes no estudo.....	25
Figura 3. Representação ilustrativa do processo de coleta de dados.....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Demographic, clinical, laboratory and body composition profile in overweight/obese patients, diabetics, CKD on hemodialysis in Maceió-AL.....	39
Tabela 2. Clinical and biochemical data among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).....	40
Tabela 3. Data on Body Composition, Anthropometry and Sarcopenia among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).....	41
Tabela 4. Inflammatory markers among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centro de Controle de Doenças
CP	Circunferência de Panturrilha
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DHL	Desidrogenase Láctica
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Doença Mineral Óssea
DRC	Doença Renal Crônica
EWGSOP2	Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FAMED	Faculdade de Medicina
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
FTI	<i>Fat Tissue Index</i> (Índice de Massa Gorda)
HCOR	Hospital do Coração
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMAR	Hospital Memorial Arthur Ramos
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LTI	<i>Lean Tissue Index</i> (Índice de Massa Magra)
PTH	Paratormônio
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- <i>alfa</i>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 OBJETIVOS .....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA .....	18
3.1 SARS-CoV-2 E COVID-19.....	18
3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	19
3.3 NEFROPATIA DIABÉTICA.....	20
3.4 SOBREPESO / OBESIDADE .....	21
3.5 SARCOPENIA NA DRC .....	21
3.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM DOENÇAS VIRAIS.....	22
3.7 INTERRELAÇÃO ENTRE SARS-CoV-2, DRC, DM, OBESIDADE E INFLAMAÇÃO.....	22
4 METODOLOGIA .....	24
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	24
4.2 AMOSTRA .....	24
4.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	24
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	25
4.5 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	26
4.6 DESENHO DO ESTUDO .....	26
4.7 POPULAÇÃO E DEFINIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO .....	27
4.8 ANÁLISE DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO.....	27
4.9 FORÇA MUSCULAR .....	28
4.10 COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	28
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
5 INFLAMMATORY RESPONSE AND RISK OF SARCOPENIA AFTER COVID-19 INFECTION IN DIABETIC PATIENTS WITH OVERWEIGHT /OBESITY UNDERGOING HEMODIALYSIS.....	30
5.1 ABSTRACT.....	30
5.2 INTRODUCTION .....	31
5.3 MATERIAL AND METHODS.....	33
5.3.1 INCLUSION CRITERIA .....	34

5.3.2 NON-INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA .....	35
5.3.3 STUDY DESIGN .....	36
5.3.4 POPULATION AND DEFINITION OF STUDY GROUPS.....	36
5.3.5 ANALYSIS OF INFLAMMATORY MARKERS .....	36
5.3.6 MUSCLE STRENGTH.....	36
5.3.7 BODY COMPOSITION.....	36
5.3.8 STATISTICAL ANALYSIS .....	37
5.4 RESULTS.....	38
5.5 DISCUSSION.....	42
5.6 CONCLUSIONS.....	44
5.7 REFERENCES.....	45
6 CONCLUSÕES.....	47
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	48
8 REFERÊNCIAS .....	49
9 APÊNDICES .....	54
10 ANEXOS.....	69

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo tipo de coronavírus denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) foi descoberto na China; mostrando-se altamente contagioso. Nunca antes documentado em humanos, capaz de se espalhar rapidamente por diversos países do mundo e com potencial de causar síndrome respiratória grave por vezes letal. A doença causada pelo novo coronavírus foi denominada COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease 2019) e tem um espectro de apresentação clínica amplo com quadro que varia desde casos assintomáticos até aqueles que necessitam de hospitalização em unidade de terapia intensiva (HUSSAIN, 2020). No Brasil, até 28 de março de 2022, a doença já havia superado a marca de vinte milhões de casos confirmados, com mais de 658.000 óbitos e graves consequências para o sistema de saúde, o bem-estar social e a economia nacional (PAINEL COVID BRASIL, 2022).

Estudos mostram que a hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica estão entre as principais comorbidades associadas a progressão e desfecho desfavorável da COVID-19 (TADIC, 2020). Foi observado que pacientes com outras comorbidades relacionadas a estados inflamatórios crônicos são mais propensos a evoluir para a fase hiperinflamatória da doença (BRANDÃO, 2020). Um estudo realizado com pacientes hospitalizados em Wuhan, na China, mostrou que o diabetes está relacionado como fator de risco para o pior prognóstico da infecção pelo coronavírus. O diabetes associa-se a um estado inflamatório crônico, síndrome metabólica e obesidade que somado a COVID-19 leva a uma ativação da imunidade inata e adaptativa no tecido adiposo e aumento na liberação das citocinas inflamatórias local e sistematicamente (GUO et al., 2020). A infecção pelo coronavírus causa alterações laboratoriais com achado principal de elevação de marcadores como a procalcitonina, desidrogenase láctica (DHL), creatinofosfoquinase (CPK), creatinoquinase isoenzima MB (CKMB), tempo de protrombina e o dímero D. Este último se eleva excessivamente durante a tempestade inflamatória nos estágios iniciais da COVID 19 e está associado ao desenvolvimento da chamada síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (MADABHAVI et al. 2020).

A nefropatia diabética é a causa mais comum de doença renal terminal no mundo, responsável por aproximadamente metade dos casos de falência renal nos países desenvolvidos. Em pacientes que iniciam a Terapia Renal Substitutiva (TRS), a proporção de pacientes diabéticos varia de 24% a 51% (NARRES, 2016). Segundo o inquérito brasileiro de diálise

crônica no ano de 2020, no Brasil 31% do total de pacientes em tratamento dialítico tinham diabetes mellitus como doença de base.

No rim, o SARS-CoV-2 afeta as células tubulares proximais, as células mesangiais glomerulares e os podócitos, que apresentam o receptor ACE2 na sua superfície, que serve de porta de entrada para o do coronavírus na célula (PALLARÉS, 2020). Os pacientes portadores de doença renal crônica infectados pelo COVID-19, desenvolvem formas mais severas da doença com maiores taxas de proteinúria e níveis mais elevados de creatinina de acordo com alguns estudos observacionais (HENRY, 2020).

A combinação entre diabetes e obesidade é bastante frequente e fez surgir o termo “diabesidade”, para reforçar a importância dessa relação (BRANDÃO et al, 2020). A análise de 150 pacientes admitidos em hospitais chineses evidenciou risco três vezes maior de COVID-19 grave em pacientes obesos, mantendo-se significativa a associação mesmo após ajuste para idade, sexo, tabagismo, diabetes e dislipidemia (GAO et al., 2020). As ligações entre obesidade e DRC podem ser explicadas por compartilhamento de vias fisiopatológicas, de fatores de risco e de doenças associadas; além disso, a obesidade agrava a hipertensão, a intolerância à glicose e a resistência insulínica, que são fatores de risco para a doença renal crônica. (BRANDÃO et al., 2020).

O termo obesidade sarcopênica é utilizado quando há sarcopenia num indivíduo com aumento do tecido adiposo, as duas condições associadas trazem maior mortalidade, com distúrbios metabólicos e doença cardiovascular, do que obesidade e sarcopenia ocorrendo separadamente (ROH et al., 2020).

Dentro deste contexto, uma condição comum aos pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC) induzida pela inflamação sistêmica e uremia é o hipermetabolismo proteico. Essa condição é agravada para os pacientes que evoluem para o estágio terminal e necessitam de diálise, relacionando-se com o declínio progressivo dos parâmetros nutricionais (HANNA et al., 2020). A desregulação imune pode reorientar o gasto energético e favorecer carência de reservas que alteram o metabolismo (STRAUB, 2017). Um dos sistemas afetado nessa condição é o sistema musculoesquelético, acometido com uma significativa mudança homeostática, favorecendo a perda muscular (PÉREZ-BAOS et al., 2018). A partir disso, a resposta muscular pode seguir diferentes padrões, como resultar no desenvolvimento de sarcopenia (PÉREZ-BAOS et al., 2018).

Muitos obesos com diabetes estão em evolução da doença renal crônica, com risco iminente de se tornarem pacientes dialíticos. As condições clínicas de diabetes, obesidade e DRC, são inflamatórias isoladamente e com maior potencial danoso em conjunto, comprometendo diretamente o compartimento muscular e, portanto, a força e a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, em paciente diabéticos com obesidade e DRC, a infecção pelo COVID-19 pode potencialmente trazer graves sequelas pós infecção, sendo esse o motivo da necessidade de estudos mais aprofundados sobre o tema, já que esta população poderá precisar de tratamento e acompanhamento a longo prazo.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

- Investigar a resposta inflamatória e risco de sarcopenia após infecção por COVID-19 em pacientes com doença renal crônica, sobrepeso/obesidade, diabéticos, submetidos a hemodiálise.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil demográfico e clínico da população estudada;
- Avaliar biomarcadores de metabolismo mineral ósseo e bioquímico na população estudada;
- Analisar marcadores inflamatórios através da dosagem de citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF-alfa) e sua correlação nos grupos avaliados;
- Avaliar força muscular, índice de massa magra e índice de massa gorda, na população estudada e sua correlação com marcadores inflamatórios, nos grupos estudados;

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. SARS-CoV-2 e COVID-19

O SARS-CoV-2 descrito inicialmente na China em dezembro de 2019, é um vírus de cadeia simples de RNA, pertencente à família *Coronaviridae*, esta família contempla 4 gêneros, os *Alfa*, *Beta*, *Delta* e *Gammacoronavirus* e diversos subgêneros e espécies. O SARS-CoV-2 em análise filogenética revelou-se como parte do gênero *Betacoronavirus*, bem como outros *Coronaviridae* causadores de patologias em humanos como o SARS-CoV (síndrome da dificuldade respiratória aguda por coronavírus) e MERS-CoV (síndrome respiratória do oriente médio), além de diversos outros causadores de doenças em animais. O sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 o coloca como mais próximo aos *Betacoronavirus* detectados em morcegos (SHI, 2020).

A patologia causada pelo novo coronavírus, denominada como COVID-19, do inglês coronavirus disease 2019, apesar de identificada inicialmente em dezembro de 2019 na província de Wuhan na China, ganhou notoriedade apenas alguns meses depois, com os relatos de disseminação rápida e grande espectro de manifestações clínicas, além da gravidade que alguns pacientes apresentavam, com grande demanda por atendimento hospitalar, cuidados de terapia intensiva e ventilação mecânica (HUSSAIN, 2020). Com sua disseminação rápida, associado aos hábitos de vida modernos como viagens de avião, por exemplo, em pouco tempo o SARS-CoV-2 foi identificado em outros continentes até que por fim, em abril de 2020 a Organização Mundial de Saúde passou a considerar a COVID-19 como uma pandemia. Os sintomas e sinais clínicos mais frequentes desta patologia foram descritos inicialmente como febre, tosse seca e desconforto respiratório, porém diversos outros sintomas já foram associados à infecção por SARS-CoV-2 como diarreia, mialgia, perda de olfato e paladar, cefaléia e outros (CDC, 2021). A manifestação mais temida da COVID-19 é a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), condição em que o indivíduo acometido desenvolve uma resposta inflamatória exacerbada com comprometimento agudo e grave dos pulmões, gerando dificuldade respiratória e necessidade de suplementação de oxigênio e em alguns casos ventilação mecânica. (JAHANSHAHI-ANBUHI, 2021).

No Brasil, dados de março de 2022 mostravam mais de 29 milhões de casos confirmados com mais de 658 mil óbitos relacionados a doença (PAINEL COVID BRASIL, 2022).

Desde o início dos relatos de infecção por SARS-COV-2, diversos fatores de risco para mau prognóstico foram listados, entre eles DM e Obesidade (TADIC; BRANDÃO et al; GAO et al, 2020), entre os fatores potencialmente relacionados a este pior desfecho está a propensão a maior atividade inflamatória nos pacientes obesos e nos pacientes com a união entre obesidade

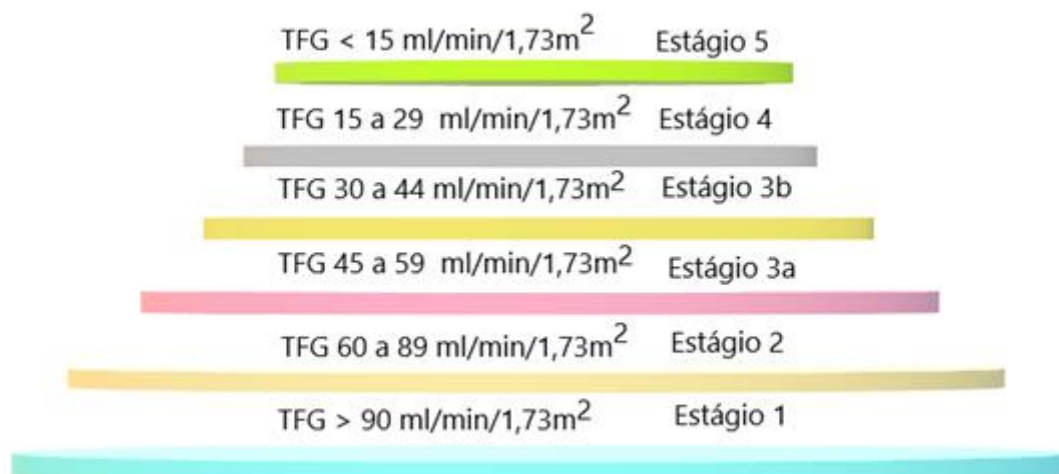
e DM. Um estudo realizado com pacientes hospitalizados em Wuhan, na China, ainda ao início da epidemia naquela localidade, mostrou que o diabetes está relacionado como fator de risco para o pior prognóstico da infecção pelo coronavírus (GUO, 2020).

### 3.2. DOENÇA RENAL CRÔNICA

Designa-se como doença renal crônica o dano renal persistente por mais de 3 meses, definido por anormalidade funcional ou estrutural com ou sem declínio de função renal, evidenciado em exames de sangue urina ou imagem, ou uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  de superfície corpórea por mais de 3 meses, com ou sem dano renal detectável (KDOQI, 2002). De forma mais prática, é portador de DRC aquele paciente com alterações funcionais ou estruturais renais por mais de 3 meses, mesmo que não tenha perda de função renal, assim como aqueles que tenham perda de TFG sustentada por mais de 3 meses, mesmo que não tenha outras anormalidades na avaliação renal. Desta forma, considerando que um grande número de patologias pode levar a disfunção renal crônica, notadamente hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, exposição a agentes nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não hormonais por exemplo, além de patologias genéticas hereditárias como doença renal policística autossômica dominante, a maior parte destes pacientes com diagnóstico de DRC estão ainda com sua TFG preservada no momento do diagnóstico.

A DRC é estratificada em estágios de acordo com a TFG, de maneira a auxiliar no manejo clínico dos pacientes. A figura 1 demonstra os estágios funcionais da DRC.

Figura 1. Classificação da DRC, conforme nível de função renal



Adaptado de STEVENS, 2013

A DRC tem papel importante no processo inflamatório de seus pacientes, citocinas inflamatórias com IL-1  $\beta$  e IL6, bem como fatores como TNF-alfa e FGF-23 estão associados, não só a maior resistência a eritropoetina e consequente anemia, bem como diversas alterações do metabolismo mineral ósseo com impacto inclusive nos níveis séricos de PTH (KASKEL, 2015) e na doença cardiovascular (SIMES, 2019).

### 3.3. NEFROPATIA DIABÉTICA

O DM é definido como uma doença metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, levando a alterações agudas e crônicas de diversos órgãos e sistemas, incluindo alterações vasculares, neurológicas e renais. O acometimento renal pelo diabetes tem como característica inicial e principal, a perda urinária de proteína em níveis variados, com posterior evolução para perda de função renal.

A nefropatia diabética é a causa mais frequente de doença renal crônica no mundo, levando seus portadores a necessidade de terapia renal substitutiva (NARRES, 2016), no Brasil, DM é a segunda principal causa de DRC em HD correspondendo a 31% dos pacientes em tratamento hemodialítico e com prevalência em elevação ao longo da última década (NEVES, 2020).

O diabetes associa-se a um estado inflamatório crônico, síndrome metabólica e obesidade, que somado a COVID-19 leva a uma ativação da imunidade inata e adaptativa no tecido adiposo e aumento na liberação das citocinas inflamatórias local e sistematicamente

(GUO et al., 2020). Não é recente a associação entre DM e obesidade como causa de maior inflamação orgânica e diversos estudos já comprovam o elo entre as duas patologias e diversas outras relacionadas a inflamação sistêmica, em especial cardiovascular, inclusive em pacientes portadores de DRC (CULLIGAN, 2015; PORRINI, 2021).

#### 3.4. SOBREPESO E OBESIDADE

Obesidade é uma patologia crônica definida como excesso de peso corporal secundário ao acúmulo de gordura, resultando em um índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>. O sobrepeso, por sua vez é caracterizado por um IMC superior a 25 Kg/m<sup>2</sup>. Trata-se de doença cada vez mais comum nos dias atuais. Estudos mostram que a prevalência de obesidade tem aumentado significativamente ao longo das últimas décadas, em alguns países a prevalência de obesidade chegou a triplicar entre as décadas de 1980 e 2010 (PENNY, 2018)

Ao passo que cresce a prevalência, cresce também o interesse nas consequências desde acúmulo de massa gorda, a relação entre obesidade e outras comorbidades, como doença cardiovascular por exemplo e as vias pelas quais esta interrelação se desenvolve. Uma destas vias é a inflamação, que tem papel importante nesta condição, já tendo sido demonstrado elevação do nível sérico de diversos marcadores inflamatórios como a IL-6, adipocina, endotelina e vários outros, além de sua relação com diversas patologias desde doença cardiovascular e câncer, até doença renal crônica (ABED, 2015)

#### 3.5. SARCOPENIA NA DRC

Sarcopenia é definida como a redução da massa muscular esquelética e sua função e pode ser diagnosticada clinicamente através de questionários e testes específicos, como o questionário SARC-F e exames de bioimpedância, tomografia ou ressonância nuclear magnética. Para fins diagnósticos é necessário haver a comprovação de redução de massa muscular associado a redução de força/função (ZAMBONI, 2018).

A perda de massa muscular é tida como importante fator complicador na DRC, ocorrendo em todos os estágios desta patologia e com maior frequência quanto pior for a TFG (FOLLEY, 2007). Derivada de diversos fatores, incluindo sedentarismo, idade, inapetência, alterações da vitamina D e outros (SOUZA, 2015), é associada a maior morbidade e mortalidade (SABATINO, 2021).

A análise da composição corporal em pacientes com DRC está cada vez mais presente na prática clínica, na medida em que exames de bioimpedância se tornam mais acessíveis e presentes nos consultórios médicos e nutricionais, bem como nas clínicas diálise.

### 3.6. MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM DOENÇAS VIRAIS

A COVID-19 é uma patologia viral recentemente descoberta e, portanto, sem um patamar bem estabelecido relativo à elevação de marcadores inflamatórios plasmáticos. Entretanto, diversos estudos já estabeleceram a correlação entre a elevação de diversos marcadores, incluindo IL-1  $\beta$ , TNF-Alfa, IL-8, IL-10 e em especial a IL-6 e o mau prognóstico da COVID-19 (WU; RAMASAMY, 2021). No tocante especificamente a IL-6, valores 30 vezes superiores ao controle normal, parecem estar relacionados a pior prognóstico (WU, 2021).

A elevação de citocinas e outros marcadores inflamatórios também é bem estabelecida em diversas outras patologias de etiologia viral associadas a importante ativação inflamatória sistêmica, como a febre hemorrágica da Dengue, Hantavirose ou até mesmo Ebola por exemplo.

Em estudo com Hantavirose foi encontrado grande elevação de marcadores inflamatórios tanto na forma cardiopulmonar quanto na forma hemorrágica, notadamente com IL-6 alcançando valores superiores a 1000 pg/mL e IL-1  $\beta$  com medidas até acima de 20 pg/mL. Em ambas, a elevação parece estar relacionada com o desfecho fatal (MALEKI, 2019).

Já na infecção pelo vírus da dengue, níveis consideravelmente mais baixos foram relatados, IL-6 não superior a 2 pg/mL, TNF-alfa inferior a 80 pg/mL e IL-8 inferior a 40 pg/mL mesmo na fase aguda. Todavia, mesmo com valores em patamar menor, sua elevação esteve relacionada com pior desfecho como febre hemorrágica e hepatite (IMAD, 2020).

Em relação a infecção por Ebola, níveis elevados de IL-6, notadamente 2 a 3 vezes o valor de referência, foram observados como de maior risco para desfecho fatal (COLAVITA, 2019).

Desta forma, notamos que a ativação inflamatória está de fato relacionada à pior evolução destas patologias virais. Todavia, cada uma delas com seus níveis próprios de atenção e marcadores mais importantes, destes a IL-6 e o TNF parecem ser um ponto comum.

### 3.7. INTERRELAÇÃO ENTRE SARS-COV-2, DRC, DM, OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

A associação entre estas patologias: DM, obesidade e DRC formam um conjunto de forças sinérgicas e um ambiente de maior risco para desenvolvimento de formas mais graves de COVID-19.

Por se tratar de patologia recentemente descrita, apesar de sua grande distribuição global, pouco se tem a respeito dos efeitos da infecção prévia pelo SARS-CoV-2 nesta população específica de pacientes, da mesma forma sobre a atividade inflamatória posteriormente a recuperação.

No rim o SARS-CoV-2 afeta as células tubulares proximais, as células mesangiais glomerulares e os podócitos, que apresentam o receptor ACE2 na sua superfície, um alvo do coronavírus (PALLARÉS; ANDREUCCI, 2020). Os pacientes portadores de doença renal crônica infectados pelo COVID-19, desenvolvem formas mais severas da doença com maiores taxas de proteinúria e níveis mais elevados de creatinina de acordo com alguns estudos de observação (HENRY, 2020). Os pacientes em HD também tiveram apresentações clínicas mais distintas e pouco usuais, neste grupo de pacientes os cuja doença de base era DM evoluíram com mais sintomas (ANDREUCCI, 2020), inferindo-se um papel mais inflamatório da COVID-19 nesta população. Entretanto, a evolução deste status inflamatório nos pacientes que sobreviveram a infecção pelo SARS-CoV-2 é desconhecida, existem relatos de sintomas persistentes mesmo após meses do diagnóstico de COVID-19, notadamente respiratórios e musculares, requerendo período variável de reabilitação (SHEEHY, 2020; KUNUGI, 2021).

#### 4. METODOLOGIA

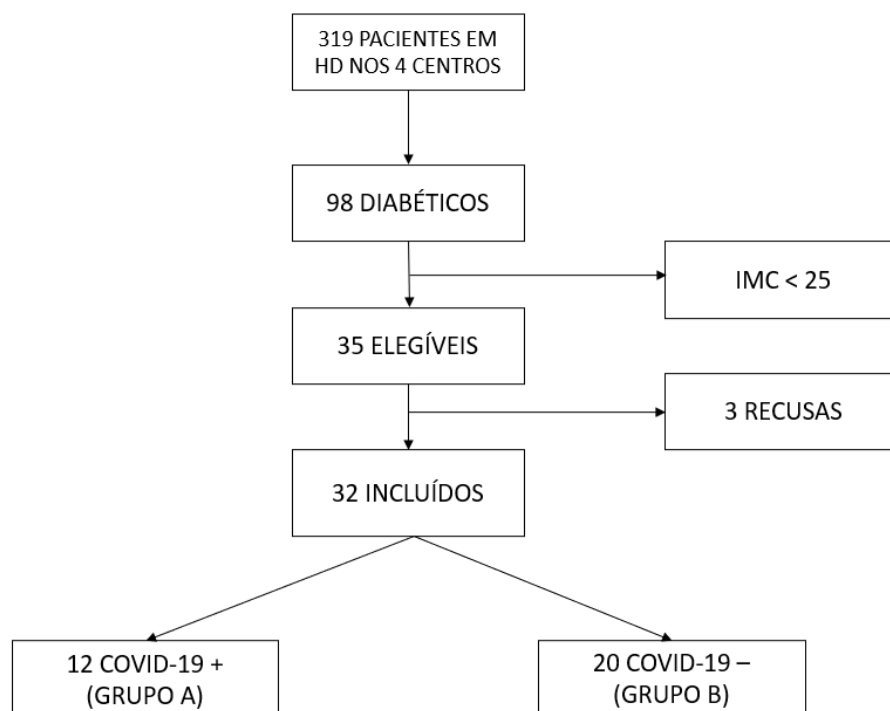
##### 4.1. TIPO DE ESTUDO:

Trata-se de estudo transversal realizado com participantes maiores de 18 anos portadores de sobrepeso/obesidade, diabéticos, com doença renal crônica em hemodiálise.

##### 4.2. AMOSTRA:

Foram incluídos na amostra todos os pacientes maiores de 18 anos, com IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup>, diabéticos em programa de hemodiálise nas instituições participantes, que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. A figura 2 mostra o algoritmo de inclusão no estudo

Figura 2. Algoritmo de inclusão de participantes no estudo



#### 4.3. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO:

O estudo foi conduzido nos Centros de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, Hospital Veredas e UNIRIM (Centro de nefrologia) do Hospital Memorial Arthur Ramos e Hospital do Coração.

Todos são centros de diálise intra-hospitalares, localizados em hospitais terciários na capital de Alagoas, o Hospital Veredas e o Hospital Universitário atendem população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS), já a UNIRIM, atende exclusivamente usuários de planos de saúde suplementar.

#### 4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram estabelecidos como critérios de inclusão seguintes:

- Idade superior a 18 anos;
- $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ;
- Diagnóstico prévio de diabetes mellitus;
- Estar em programa de hemodiálise há mais de 3 meses nas instituições participantes;
- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.5. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Definimos os seguintes critérios:

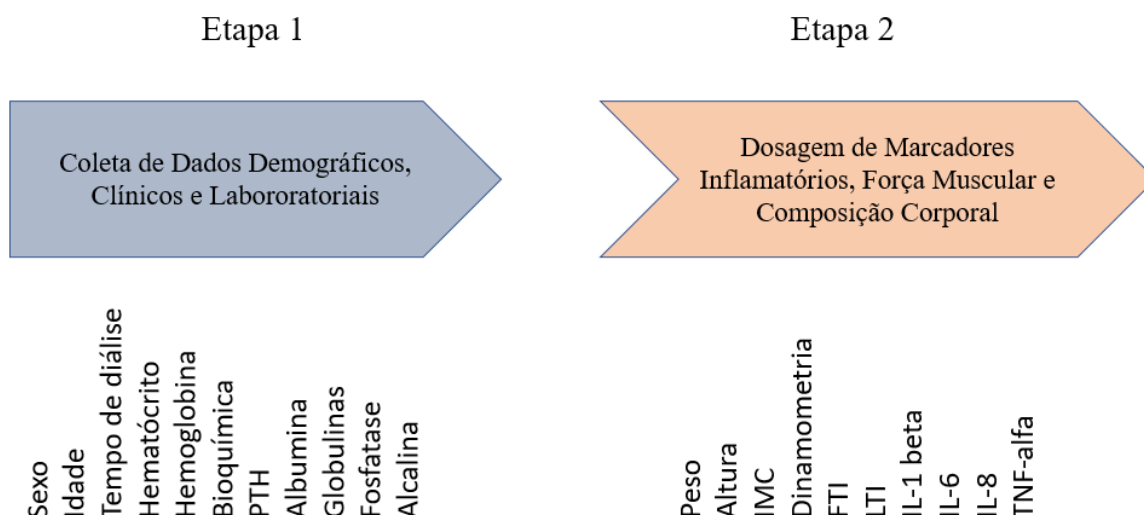
- Idade inferior a 18 anos;
- Portadores de hepatite B e /ou C;
- Pacientes com sorologia positiva para HIV;
- Portadores de patologias autoimunes;
- Portadores de neoplasias malignas;
- Gestantes;
- Aqueles que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.6. DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido em duas etapas. A primeira etapa realizada a partir de coleta de dados em prontuários. A segunda etapa constou da análise de marcadores inflamatórios plasmáticos e realização do teste de força muscular estática, além de exame de bioimpedância para determinação do LTI (Lean Tissue Index) e do FTI (Fat Tissue Index), conforme demonstrado na figura 3.

Os dados demográficos e clínicos, foram obtidos através do prontuário clínico do paciente e de sua folha de hemodiálise ou aferidos no momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados bioquímicos séricos dos últimos três meses foram obtidos também em prontuário: Hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio e fósforo, foram obtidos a partir da média dos três últimos meses prévios à inclusão no estudo. Albumina, ferritina e PTH, foram obtidos a partir da última dosagem de rotina prévia à inclusão no estudo. Desta forma, estes exames foram realizados pelos laboratórios associados a cada unidade onde o participante realiza suas sessões de HD.

Figura 3. Representação ilustrativa do processo de coleta de dados:



#### 4.7. POPULAÇÃO E DEFINIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO:

O estudo foi realizado com dois perfis de participantes, constituindo dois grupos: A- Participantes com sobrepeso/obesidade ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) diabéticos em hemodiálise com infecção prévia por SARS-CoV-2 e grupo B- Participantes com sobrepeso/obesidade ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) diabéticos em hemodiálise sem infecção prévia por SARS-CoV-2.

Foram considerados como portadores de infecção prévia por SARS-CoV-2, pacientes com registro em seus prontuários de exames positivos para COVID-19, para tal foram considerados RT-PCR, Sorologia IgM ou IgG, bem como critério clínico, epidemiológico com tomografia computadorizada de tórax compatíveis.

#### 4.8. ANÁLISE DOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO

Foi coletado sangue para realização de marcadores inflamatórios específicos, foram coletados de cada participante dois tubos de 4 ml com EDTA K<sub>3</sub>, diretamente da linha arterial nos momentos iniciais da sessão de diálise.

As amostras de sangue para realização dos ensaios bioquímicos (marcadores inflamatórios) foram mantidas em caixa térmica com gelo, e centrifugados (4.000 rpm/10 min) e armazenadas no biofreezer da Faculdade de Nutrição a  $-80^\circ\text{C}$  até o momento das análises.

As concentrações dos marcadores inflamatórios Interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) foram determinadas por meio do Kit comercial ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) da Sigma-Aldrich® e realizada a leitura em leitor de ELISA a 450 nm com varredura até 620nm, sendo o resultado

expresso em picogramas/mL. No laboratório de biologia celular do Instituto de Química da UFAL.

#### 4.9. FORÇA MUSCULAR

A força muscular estática foi avaliada através do teste de preensão palmar (dinamometria), utilizando um dinamômetro hidráulico da marca SAEHAN®, modelo SH5001. A aferição foi realizada com o participante do estudo sentado, com a coluna inteiramente apoiada no encosto da cadeira, com joelhos fletidos a 90°, os pés totalmente apoiados no solo e os membros superiores posicionados paralelos ao tronco, com cotovelos flexionados a 90°, na posição neutra e punho entre 0° e 30° de extensão e entre 0° e 15° graus de adução. O participante então, impôs força no dinamômetro para identificação do valor. A força foi aferida no braço dominante e não dominante, fazendo a identificação de qual membro possui a fístula em decorrência de tratamento dialítico. O teste foi realizado três vezes em cada braço, respeitando um intervalo de 30 segundos entre cada repetição. Sendo considerado o maior valor obtido. Valor posteriormente categorizado de acordo com Consenso Europeu de Sarcopenia de 2019 que estabelece ponto de corte para homens de 27Kg e para mulheres de 16Kg (ZAMBONI, 2018).

#### 4.10. COMPOSIÇÃO CORPORAL:

Os dados de peso e altura foram aferidos ao final da sessão de dialise, no momento da assinatura do TCLE. Foi utilizado balança digital com capacidade máxima para 150Kg, para cadeirantes, foi utilizado balança digital de plataforma com capacidade máxima para 250Kg. Utilizamos estadiômetro portátil com capacidade até 200cm, seguindo metodologia indicada pelo Ministério da Saúde (MS-Brasil, 2004). Em participantes sem condições de manter posição em pé, estimamos a altura através da altura do joelho, verificada por meio de um paquímetro antropométrico com sensibilidade de 1mm e capacidade máxima de 90cm. O participante foi mantido com joelho flexionado formando ângulo de 90° e em seguida foi aplicada equação preditiva de Chumlea et al (CHUMLEA, 1985). Após obtenção de peso e altura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) a partir da razão entre peso em Kg e altura em m<sup>2</sup>. Seguindo as recomendações da WHO, definiu-se sobrepeso como IMC >25 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade como IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>.

A circunferência da panturrilha (CP). medida que proporciona uma avaliação mais sensível da massa muscular. Foi realizada na maior circunferência entre o tornozelo e o joelho com fita métrica inextensível e flexível, sem comprimir a fita, em posição perpendicular em

relação a panturrilha. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2015) valores abaixo de 31cm indicam perda de massa muscular

A avaliação da composição corporal foi realizada com aparelho portátil de bioimpedância elétrica, padrão tetrapolar, Fresenius Medical Care<sup>®</sup>, modelo Body Composition Monitor (BCM), versão de software 3.3. Incluídos para fins de análise os valores dos índices de massa magra e de massa gorda (LTI e FTI respectivamente). O exame foi realizado após sessão de hemodiálise, com o paciente em seu peso seco, que é o menor peso do paciente após uma sessão de diálise que permita o bem-estar, sem presença de sintomas relacionados a excesso de líquidos, como edema, por exemplo. Tanto LTI quanto FTI são calculados pelo quociente as respectivas massas magra e gorda / altura<sup>2</sup>, excluindo o líquido extracelular desse tecido. São considerados baixos, valores de LTI inferiores ao percentil 10%, de acordo com o manual do fabricante.

#### 4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel<sup>®</sup> e as análises foram realizadas com o auxílio do software JASP (JASP team, 2022), adotando um nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ). Os testes de Shapiro-Wilk e Q-Q plots foram utilizados para definir a distribuição das variáveis. A homogeneidade de variância foi analisada a partir do teste de Lavene. Teste t de student foi aplicado para variáveis de distribuição normal e teste U de Mann-Whitney para as variáveis de distribuição não normal. Para variáveis categóricas foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson e o Teste exato de Fisher. As variáveis contínuas são descritas em valores de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (IQR) e as variáveis categóricas em valores absolutos. Foi considerado significativo p Valor  $< 0,05$  com intervalo de confiança de 95%.

5.

## **Inflammatory response and risk of sarcopenia after COVID-19 infection in diabetic patients with overweight/obesity undergoing hemodialysis**

### 5.1. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Diabetic nephropathy is the main pathology that leads to hemodialysis. At this time of pandemic by COVID-19, diabetic patients, especially those obese, are part of the risk group for more severe presentation of the disease. In obese, diabetic and chronic kidney disease patients, the inflammatory process occurs in an exacerbated manner, rising inflammatory cytokines and sometimes leading to fatal outcome. Sarcopenia presented in this specific population emerges as a complicating factor, with repercussions still uncertain in the post-infection scenario. **OBJECTIVE:** Investigate the inflammatory response and risk of sarcopenia after COVID-19 infection in diabetic patients with chronic kidney disease and overweight/obesity, undergoing hemodialysis. **MATERIALS AND METHODS:** 32 patients were included, both sexes, assisted by three different nephrology facilities in two different Hospitals. The participants were divided into two groups; A: Those with previous COVID-19 and B: Those who did not have Sars-COV-2 infection. Demographic and laboratory data were collected, as well as markers of inflammatory activity, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF-alpha. The risk of sarcopenia was evaluated by the application of SARC-F and bioimpedance in addition to static muscle strength analysis. **RESULTS:** Groups A and B showed no differences in demographic variables, sex, age, dialysis time and BMI. Similarly, there was no significant difference among laboratory variables including: Hemoglobin, Ca, P, Urea, Albumin, Globulins and Ferritin, nor was there any difference among inflammatory markers. Body composition, SARC-F and static strength were also similar in both groups. The only statistically different variable between the groups was the PTH ( $p = 0.008$ ), higher in group A. **CONCLUSION:** In this study, there was no significant difference among variables analyzed between groups, except for PTH. Although there is a relationship linking PTH and inflammatory status, this isolated data is not sufficient for a definitive correlation.

Keywords: Chronic Kidney Disease; COVID-19; Obesity; Diabetes Mellitus; Inflammation; Hemodialysis

## 5.2. INTRODUCTION

In December 2019, a new type of coronavirus called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) was discovered in China, highly contagious, never before documented in humans, able to spread rapidly throughout several countries of the world and with the potential to cause severe respiratory syndrome, sometimes lethal. The disease caused by the new coronavirus was called COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) and has a broad spectrum of clinical presentation, ranging from asymptomatic cases to those requiring intensive care hospitalization<sup>1</sup>. In Brazil, by March 2022, the disease had already surpassed the mark of twenty million confirmed cases, with more than 658,000 deaths and serious consequences for health system, social welfare and the national economy<sup>2</sup>.

Hypertension, diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease were listed as comorbidities associated with progression and unfavorable outcome of COVID-19<sup>3</sup>. Patients with other conditions related to chronic inflammatory states are more likely to progress to the hyperinflammatory phase of the disease<sup>4</sup>.

Diabetes is associated with a chronic inflammatory state, metabolic syndrome and obesity that added to COVID-19 leads to an activation of innate and adaptive immunity in adipose tissue and increased release of inflammatory cytokines locally and systemically<sup>5</sup>. Coronavirus infection causes laboratory changes with a major finding of elevation of markers such as procalcitonin, lactic dehydrogenase (DHL), creatinophosphoninase (CPK), creatine kinase isoenzyme MB (CKMB), prothrombin time and dimer D that rises excessively during the inflammatory storm in early stages of COVID-19 and is associated with the development of the so-called severe acute respiratory syndrome (SARS)<sup>6</sup>.

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage kidney disease in the world, accounting for approximately half of renal failure cases in developed countries<sup>7</sup>. According to the Brazilian chronic dialysis survey in 2020, in Brazil 31% of all patients undergoing dialysis are diabetic.

The combination of diabetes and obesity is quite frequent and has given rise to the term "diabesity", to reinforce the importance of this relationship<sup>4</sup>. The analysis of 150 patients admitted to Chinese hospitals showed a three-fold higher risk of severe COVID-19 in obese patients, maintaining significant association even after adjustment for age, sex, smoking,

diabetes and dyslipidemia<sup>8</sup>. Links between obesity and chronic kidney disease (CKD) can be explained by sharing pathophysiological pathways, risk factors and associated diseases.

The term sarcopenic obesity is used when there is sarcopenia in an individual with increased adipose tissue, the two associated conditions bring higher mortality, with metabolic disorders and cardiovascular disease, than obesity and sarcopenia occurring separately<sup>9</sup>.

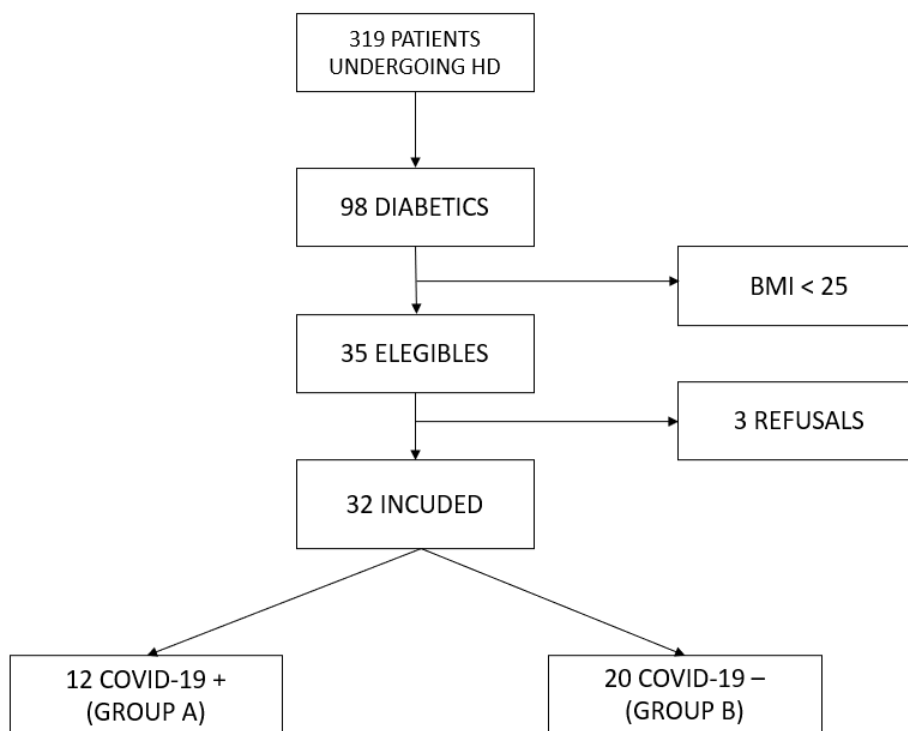
Many obese people with diabetes are evolving with chronic kidney disease, with an imminent risk of becoming dialysis patients. Diabetes, obesity and CKD are inflammatory conditions by themselves isolated and with greater harmful potential in synergy, directly compromising the muscle compartment and, therefore, the strength and quality of life of patients. Thus, in diabetic patients with obesity and CKD, COVID-19 infection can potentially bring serious sequelae after infection, which is the reason for further studies on the subject since this population may need long-term treatment and follow-up.

### 5.3. MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional study conducted with participants over 18 years of age with overweight/obesity, diabetics, with chronic kidney disease on hemodialysis.

All patients older than 18 years, with BMI above 25 kg/m<sup>2</sup>, diabetics on hemodialysis program in the participating institutions, who met the established inclusion criteria, were included in the sample. Figure 1 shows the inclusion algorithm in the study

Figure 1. Participants inclusion algorithm



The study was conducted at four different, in-hospital dialysis centers, located in tertiary hospitals at the capital of Alagoas.

### 5.3.1 INCLUSION CRITERIA

The following inclusion criteria were established:

1. Age over 18 years;
2. BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>;
3. Previous diagnosis of diabetes mellitus;
4. To be under hemodialysis program for more than 3 months in the participating institutions;
5. Sign the free and informed consent form (FICF).

### 5.3.2. NON-INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA:

The following criteria were defined:

1. Age under 18 years;
2. Carriers of hepatitis B and/or C;

3. Patients with HIV-positive serology;
4. Patients with autoimmune pathologies;
5. Patients with malignant neoplasms;
6. Pregnant women;
7. Those who did not sign the free and informed consent form.

### 5.3.3. STUDY DESIGN

The study was conducted in two stages. The first stage was performed from data collection of medical records. The second stage consisted of the analysis of plasma inflammatory markers and static muscle strength test, as well as bioimpedance to determine Lean Tissue Index (LTI) and Fat Tissue Index (FTI).

Demographic and clinical data were obtained through patient's medical records and hemodialysis sheet or measured at the time of signing the FICF. Serum biochemical data from the last three months were also obtained from medical records: Blood count, urea, creatinine, sodium, potassium, calcium and phosphorus were calculated from the average of the last three months prior to the inclusion in the study. Uric acid, albumin ferritin and parahormone (PTH) were obtained from the last routine dosage prior to inclusion in the study. Thus, these tests were performed by the laboratories associated with each unit where the participant performs his HD sessions.

#### 5.3.4. POPULATION AND DEFINITION OF STUDY GROUPS:

Participants were divided in two groups: A- Overweight/obese (BMI>25 kg/m<sup>2</sup>) diabetics on hemodialysis with previous infection by SARS-CoV-2 and group B- Overweight/obese (BMI>25 kg/m<sup>2</sup>) diabetics on hemodialysis without previous infection by SARS-CoV-2.

Patients with medical records of COVID-19 were considered as patients with previous infection by SARS-CoV-2. For this reason, RT-PCR, IgM or IgG serology, as well as clinical, epidemiological criteria with compatible chest computed tomography were considered.

#### 5.3.5. ANALYSIS OF INFLAMMATION MARKERS

Concentrations of inflammatory markers Interleukin 1 beta (IL-1  $\beta$ ), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alpha) were determined by sigma-aldrich<sup>®</sup> enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) commercial kit and read in ELISA reader at 450 nm with scan up to 620nm, result expressed in picograms/ml.

#### 5.3.6. MUSCLE STRENGTH

Static muscle strength was evaluated using the palmar grip test (dynamometry), using a SAEHAN hydraulic dynamometer<sup>®</sup>, model SH5001. The measurement was performed with the study participant seated, with the column fully supported on the back of the chair, with knees flexed at 90°, the feet fully supported on the ground and the upper limbs positioned parallel to the trunk, with elbows flexed at 90°, in the neutral position and wrist between 0° and 30° of extension and between 0° and 15° of adduction. The participant then imposed force on the dynamometer to identify the value. The force was measured in the dominant and non-dominant arm, identifying which limb has the arterio-venous fistula (AVF) due to dialysis treatment. The test was performed three times in each arm, respecting an interval of 30 seconds between each repetition. Being considered the highest value obtained. Value later categorized according to the 2019 European Consensus of Sarcopenia establishing a cut-off point for 27Kg men and 16Kg women<sup>10</sup>.

#### 5.3.7. BODY COMPOSITION

Weight and height data were measured at the end of the dialysis session at the time of the signing of the FICF. A digital scale with a maximum capacity of 150Kg was used. For wheelchair users, a digital platform scale with a maximum capacity of 250Kg was used. A portable stadiometer with capacity of up to 200cm was used, following the methodology

indicated by the Brazilian Ministry of Health. In participants unable to maintain standing position, estimated height through knee height was performed, verified by an anthropometric caliper with sensitivity of 1mm and maximum capacity of 90cm. Participants were maintained with a flexed knee forming an angle of 90° and then the predictive equation of Chumlea<sup>11</sup> was applied. After obtaining weight and height, the body mass index (BMI) was calculated from the ratio between weight in kg and height in m<sup>2</sup>. Following world health organization (WHO) recommendations, overweight was defined as BMI >25 Kg/m<sup>2</sup> and obesity as BMI >30 Kg/m<sup>2</sup>.

The calf circumference (CP) was performed in the largest circumference between the ankle and knee with inextensible and flexible measuring tape, without compressing the tape, in a perpendicular position in relation to the calf. According to the WHO values below 31cm indicate loss of muscle mass.

Body composition was assessed using a portable electrical bioimpedance device, tetrapolar standard, Fresenius Medical Care<sup>®</sup>, Body Composition Monitor (BCM) model, software version 3.3. Values LTI and FTI were included for analysis purposes. The examination was performed after hemodialysis session, with the patient at his dry weight, which is the lowest weight of the patient after a dialysis session that allows well-being, without the presence of symptoms related to excess fluids, such as edema. Both LTI and FTI are calculated by the division of the respective lean and fat masses / height<sup>2</sup>, excluding the extracellular fluid of this tissue. LTI values below the 10% percentile are considered low, according to the manufacturer's manual.

#### 5.3.8. STATISTICAL ANALYSIS

Data were tabulated in the Microsoft Excel program<sup>®</sup> and analyzed with the help of Jasp software (JASP team, 2022), adopting a confidence level of 95% ( $p < 0.05$ ). Shapiro-Wilk and Q-Q plots were used to define the distribution of variables. Variance homogeneity was analyzed from the Lavene test. Student's t-test was applied to normal distribution variables and Mann-Whitney U test for non-normal distribution variables. For categorical variables, Pearson's Chi-Square test and Fisher's exact test were used. Correlations were analyzed using Pearson's r coefficient for normally distributed variables and Kendall tau-B coefficient in case of violation of these assumptions. Continuous variables are described as average  $\pm$  standard (SD) or median deviation (IQR) values and categorical variables in absolute values. It was considered significant  $p < 0.05$  with a 95% confidence interval.

#### 5.4. RESULTS

32 individuals were included for the study, an equivalence was noted between patients, users of SUS (14/136) and supplementary health plans (18/146). Table 1 describes the demographic and laboratory characteristics of all participants. An average age of  $63.59 \pm 8.89$  years was observed. Among genders, a similar distribution was observed with 47% of females and 53% of males. The average BMI was  $31.04 \pm 2.78$  Kg/m<sup>2</sup>, constituting a larger population of obese to the detriment of overweight among participants. Laboratory variables are compatible with those expected in a population with CKD undergoing dialysis treatment.

In the study population, 12 individuals were diagnosed with COVID-19 before inclusion, 37.5% of the total. Table 2 describes the comparison between groups A (COVID-19) and group B (Without COVID-19), in their demographic and laboratory characteristics. A similar distribution was revealed between groups in aspects related to age, sex and time under hemodialysis treatment. Average time between the diagnosis of COVID-19 and inclusion in the study was  $8.4 \pm 5.0$  months. There was no statistical difference among any laboratory variables studied, except for a higher PTH ( $p=0.008$ ) level in group A.

Table 3 shows the comparison of body composition, anthropometry and muscle strength. Again homogeneity between the groups, with no significant difference in any variables studied. Although no difference was found, both groups were composed of individuals with LTI predominantly below the 10<sup>th</sup> percentile (55% group A and 66% group B) and with high FTI, reflecting the highest BMI average. Similarly, with regard to muscle strength, both group A and group B were composed of participants with reduced strength in the dominant arm, even considering the AVF-related limb (41.46% group A and 65% group B).

Table 4 shows the comparison between the groups related to the inflammatory markers studied, and no significant difference was found in any of the markers of inflammation analyzed between groups A and B.

Table 1. Demographic, clinical, laboratory and body composition profile in overweight/obese patients, diabetics, CKD on hemodialysis at Maceió-AL

Variable	n (32)	100%
Male	17	53,13
Female	15	46,88
Age (years)	63.59 ± 8.89	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.04 ± 2.78	
Time in HD (months)	34.67 ± 24.51	
Hematocrit (%)	33.09 ± 4.39	
Hemoglobin (g/dl)	10.89 ± 1.36	
Urea (mg/dl)	142.34 ± 39.54	
Creatinine (mg/dl)	7.93 ± 2.74	
Calcium (mg/dl)	8.47 ± 0.81	
Phosphorus (ml/dl)	5.43 ± 1.64	
CaxP Product	45.78 ± 14.79	
Leukocytes (/mm <sup>3</sup> )	7488 ± 2516	
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	258718 ± 82543	
Albumin (mg/dl)	3.76 ± 0.55	
Globulins (mg/dl)	3.32 ± 1.14	
Ferritin (mg/dl)	244 ± 187.06	
Iron (mg/dl)	59.92 ± 25.08	
Alkaline Phosphatase (mg/dl)	126.39 ± 65.69	
PTH Intact (mg/dl)	298.19 ± 311.92	
Lean Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	11.56 ± 2.93	
Fat Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	20.01 ± 4.58	
SARC-F	4.11 ± 3.05	
SARC-F+P	9.11 ± 7.15	
CP (cm)	34.76 ± 2.72	
IL6	23.49 ± 16.99	
TNFA	42.99 ± 7.75	
IL β	78.74 ± 8.36	
IL8	112.99 ± 11.87	

Data presented in absolute numbers and percentage, in addition to average ± standard deviation

Table 2. Clinical and biochemical data among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).

	COVID-19 +	COVID-19 -	P
n	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
Age (years)	60.33 $\pm$ 8.03	65.55 $\pm$ 9.00	0,109
Time in HD (months)	28.86 $\pm$ 22.98	38.15 $\pm$ 25.36	0,308
Time since COVID-19 (months)	8.4 $\pm$ 5.0		
Hematocrit (%)	33.32 $\pm$ 4.84	32.95 $\pm$ 4.23	0,821
Hemoglobin (g/dl)	10.91 $\pm$ 1.43	10.99 $\pm$ 1.35	0,583
Urea (mg/dl)	166.59 $\pm$ 31.46	146.27 $\pm$ 42.35	0,161
Creatinine (mg/dl)	7,00 (4,28)	7,37 (2,01)	0,716
Calcium (m/dl)	8.35 $\pm$ 0.49	8.54 $\pm$ 0.96	0,530
Phosphorus (mg/dl)	6,16 (1,92)	4,72 (2,20)	0,192
Calcium x Phosphorus	49,32 (11,86)	43,65 (16,21)	0,301
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	7006.67 $\pm$ 1868.36	7777.00 $\pm$ 2841.93	0,411
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	299500 (58000)	240000 (92500)	0,119
Albumin (mg/dl)	3.73 $\pm$ 0.51	3.77 $\pm$ 0.59	0,349
Globulins (mg/dl)	2.96 $\pm$ 0.52	3.55 $\pm$ 1.37	0,739
Ferritin (mg/dl)	229.07 $\pm$ 185.43	253.06 $\pm$ 192.24	0,732
Iron (mg/dl)	58,50 (39,72)	54,30 (16,50)	0,892
Alkaline Phosphatase (mg/dl)	121.66 $\pm$ 46.09	129.24 $\pm$ 76.09	0,758
PTH (mg/dl)	376,00 (541,00)	140,00 (196,65)	0,008

Data presented in absolute numbers and percentage, in addition to average  $\pm$  standard deviation and median (IQR)

Table 3. Data on Body Composition, Anthropometry and Sarcopenia among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).

	COVID-19 +	COVID-19 -	P
n	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
Weight (Kg)	85.71 ± 12.07	82.97 ± 9.30	0,477
Height (meters)	1.65 ± 0.01	1.64 ± 0.08	0,609
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31.19 ± 1.89	30.95 ± 3.24	0,821
Lean Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	10,35 (5,32)	10,65 (7,05)	0,280
% Below 10 <sup>th</sup> percentile	55%	66%	
Fat Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	20.21 ± 6.58	16.8 ± 6.99	0,218
SARC-F	3,00 (2,50)	4,50 (7,25)	0,267
SARC-F+P	4.50 ± 7.25	12 ± 14.5	0,130
CP (cm)	35.55 ± 2.68	34.15 ± 2.69	0,230
Dynamometry (Kg)	22.13 ± 8.47	18.45 ± 8.19	0,224
% Below the cut-off point	41,46%	65%	

Data presented in absolute numbers and percentage, in addition to average ± standard deviation and median (IQR)

Table 4. Inflammatory markers among patients with COVID-19 (group A) and without COVID-19 (group B).

Marker	COVID-19 +	COVID-19 -	P
IL6 (pg/ml)	14,93 (10,00)	16,25 (12,46)	0,654
TNFA (pg/ml)	41.39 ± 7.99	43.95 ± 7.65	0,374
IL β (pg/ml)	78.97 ± 8.16	78.61 ± 8.69	0,910
IL8 (pg/ml)	113.24 ± 11.60	112.83 ± 12.33	0,926

Data presented in average ± standard deviation and median (IQR)

## 5.5. DISCUSSION

Inflammatory status has already been shown to be important in the context of several pathologies. In chronic kidney disease it is associated with higher cardiovascular mortality, malnutrition and bone mineral disorders. Similarly in diabetes mellitus and obesity, inflammatory exacerbation is related to worse outcome. In COVID-19 the role of inflammation took on a large proportion, especially in the most serious presentations.

Diabetes mellitus, chronic kidney disease and COVID-19 are pathologies closely related to inflammatory response. The first two with a chronic and constant increase in inflammatory activity, leading to the affected individual, a higher risk for several other injuries, from cardiovascular diseases to bone mineral disorders and premature aging<sup>12,13</sup>. In relation to COVID-19, in its acute phase, we see an inflammatory hyperstimulation with eventually catastrophic repercussion and lethal outcome, for which comorbidities such as DM are factors of poor outcome.

Within this context of greater inflammation in patients with CKD, the study population is composed of overweight/obese patients. Obesity is known to be associated with a higher inflammatory activation, besides being one of the major factors of poor prognosis in patients with COVID-19<sup>14</sup>.

In the present study, no differences were observed among laboratory variables, including hematimetric indexes (hematocrit and hemoglobin), as well as number of leukocytes and platelets, in addition to biochemical markers such as calcium, phosphorus, uric acid, albumin, ferritin and others, when compared between groups. The PTH was the only different variable between the groups, higher in the group that developed COVID-19.

It should be noted that, despite of the prolonged time from the diagnosis of infection (average of  $8.4 \pm 5.0$  months) until the inclusion in the study, the long-term effects of COVID-19, focus of the current literature, were not observed. The so-called long-term COVID<sup>15</sup> may have as consequences several alterations whether neurological, cardiac, respiratory<sup>16</sup> or even anxiety, depression<sup>17</sup>, in addition to chronic fatigue, headache, weight loss and even red eye<sup>18</sup>. Although this study did not revealed these changes, it is inferable that alterations could be seen for the risk of sarcopenia and inflammation between the groups. However, this observation was not achieved.

Specifically in patients undergoing chronic hemodialysis, exacerbation of inflammatory status is linked to a wide range of manifestations that includes increased cardiovascular morbidity and mortality and malnutrition, constituting the so-called Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis Syndrome<sup>19</sup>.

Another fact worth noting is that the study is composed of patients with different clinical manifestations, from few symptoms to those who required intensive therapy and mechanical ventilation, requiring a more specific analysis, especially regarding the most severe patients.

On the other hand, the evidence of elevated PTH in the COVID-19 group, even considering that the study was not designed for this purpose, may be relevant, since the association between PTH and inflammation is well described in the literature, not only in conjunction with CKD, but alone in primary hyperparathyroidism<sup>20</sup> and in obesity-associated primary hyperparathyroidism<sup>21</sup>.

In patients with CKD on HD, PTH has been associated with health problems such as cardiovascular diseases, increased insulin resistance, increased resistance to erythropoietin and, therefore, anemia, malnutrition and even cognitive abnormalities<sup>22</sup>. This relationship between PTH and several abnormal clinical states is, in much relation to its association with pro-inflammatory factors such as FGF-23 mainly, but also with TNF-alpha, IL-1  $\beta$ , TGF-  $\beta$ , and FGF<sup>22</sup>.

As there was no difference between both groups, it cannot be affirmed that there was a change in inflammatory status or even risk of sarcopenia among the study participants. However, the negative result of this association may be related to the fact that this population is already inflamed by themselves, when we associate DM, CKD and Obesity. In addition, the population studied is probably majority sarcopenic, because although the complete protocol was not performed according to the EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Sarcopenia in Older People 2)<sup>10</sup> criteria, results show reduced muscle strength and low muscle mass on both groups.

Similarly, the time between sample collection and the diagnosis of COVID-19, being longer than three months for most individuals, brings the possibility of not having established this correlation due to the possibility of a recovery of the pre-COVID-19 clinical condition or, in a counterpoint, that we are in such an inflamed environment that the previous infection was not able to alter the variables studied.

Finally, although in this study, no difference was observed between other laboratory variables commonly associated with PTH elevation and its metabolic effects, such as serum phosphorus levels or alkaline phosphatase, it may be inferred that patients with bone mineral disorders (BMD) experienced a higher risk of developing COVID-19, especially symptomatically, since testing for SARS-CoV-2 was performed only in patients with symptoms of infection. The association between BMD and fatal outcome by COVID-19 has also been described recently, specially associated with changes in Vitamin D metabolism<sup>23</sup>. However,

this study was not designed to obtain a definitive answer for this specific question, especially since PTH and BMD data were not analyzed prior to COVID-19 infection for an appropriate correlation.

## 5.6. CONCLUSIONS

In this study, within the sample studied, it was observed that participants with chronic kidney disease, overweight/obesity on hemodialysis with previous confirmed infection by SARS-CoV-2 did not present a higher risk of sarcopenia or significant increased level of any analyzed inflammatory mediators.

Although inflammation was not more evident in post-covid patients, the higher PTH serum levels in this group may suggest that individuals with DM, obesity and CKD on hemodialysis are more susceptible to presenting with symptomatic COVID-19 regarding the context of BMD with elevated PTH. Anyhow this study was not designed to achieve this objective.

## 5.7. REFERENCES

1. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
2. PAINEL COVID, Ministério da Saúde do Brasil. Acessado em 28 de março de 2022. <Disponível em <https://covid.saude.gov.br>>.
3. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(6): 943 – 948. doi:10.1111/jch.13912
4. Brandão, S. et al. *Obesidade e risco de COVID-19: grave* [livro eletrônico]. -- 1. ed. -- Recife: 2020. ISBN 978-65-00-05032-5
5. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 3319. doi:10.1002/dmrr.3319
6. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90 (2). doi:10.4081/monaldi.2020.1298
7. Narres, Maria et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review.” *PloS one* vol. 11,1 e0147329. 26 Jan. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0147329
8. Gao F, Zheng KI, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, et al. Obesity is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care* [Preprint] [Internet]. May 2020, 14; DOI 10.2337/dc20- 0682. < Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/05/12/dc20-0682.article-info>>
9. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Frontiers in endocrinology*; May 2020 11: 332. doi:10.3389/fendo.2020.00332
10. Zamboni M, Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2018 Oct 12.
11. Chumlea WC. Accuracy and reliability of a new sliding caliper. *Am J Phys Anthropol.* 1985; 68(3):425-7.

12. Stenvinkel P, Ebert T, Pawelzik SC, Witasp A, Arefin S, Hobson S, Kublickiene K, Shiels PG, Bäck PM. Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. *Toxins*. 2020; 12.
13. Simes D, Marreiros C, Araujo N, Viegas C. Interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts. *Aging*, Jun 2019; 11(12): 4274-4298.
14. Ho JE, Mcneill JN, Lau ES, Paniagua SM, Liu EE, Wang JK, Bassett IV, Selvaggi, et al. The role of obesity in inflammatory markers in COVID-19 patients. *Obes Res Clin Pract*. 2021; 15(1):96-99.
15. Prassas I, Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug;58(5):297-310.
16. Wang F, Krem RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. Nov 2020; 26.
17. Yang C, Zhao H, Scott JT. Long-term effects on survivors with COVID-19. *The Lancet*. 2021; 398(10314): 1872.
18. Lopez-leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman, C, Sepulveda S, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* . preprint. Jan 2021.
19. 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*. Jan 2018; 11(10): 69-.
20. Luboshitzky, R. et al. Biomarkers of Hipercoagulability and Inflammation in Primary Hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*. Jan 2018; 14(12): 628-632
21. Mellgren G. et al. Primary Hyperparathyroidism Influences the Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue. *PLoS One*. Jun 2011; 6(6).
22. Moysés RM, Elias RM, Duque EJ. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins*. Mar 2020; 12(189). doi: 10.3390/toxins12030189.
23. Jimenez, MDA, Gonzalez-Parra E; Riera M, Bello AR, et. al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, The effect of Paracalcitol or Calcimimetics; *Nutrients*. 2021; 13(9). DOI:10.339/nu13082559

## 6. CONCLUSÕES

No estudo em tela, foi observado níveis elevados de marcadores inflamatórios sem, entretanto, uma elevação mais evidente em pacientes pós-COVID-19.

O achado adicional de um PTH mais elevado no grupo COVID-19 apesar de estatisticamente relevante, não nos permite uma análise crítica adequada já que não temos dados suficientes para afirmar qualquer relação apropriada, desta forma sugerimos mais estudos para esclarecimentos neste sentido.

## 7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Trata-se de estudo com um número pequeno e limitado de pacientes, por se tratar de uma população bastante restrita, com um número significativo de comorbidades e uso de diversos medicamentos não elencados na análise.

O estudo incluiu pacientes com diagnóstico de COVID-19 desde o início da pandemia, período com dificuldade para realização de testes confirmatórios, sendo assim, assumimos como COVID-19, dois pacientes diagnosticados por critérios epidemiológicos, clínicos e tomográficos. Nos demais pacientes, o diagnóstico foi realizado por meio de RT-PCR ou sorologia IgG ou IgM. Da mesma forma, paciente assintomáticos não foram testados e, portanto, é possível que na amostra do estudo tenhamos pacientes positivos para SARS-CoV-2 não diagnosticados.

Outro fator limitante, que deve ser notado, é que a amostra compreende pacientes sobreviventes de COVID-19, com quadro clínico variável, desde oligossintomáticos até pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, levando a uma plêiade possíveis interpretações que não podem ser confirmadas dado a amostra limitada.

Em relação a observação de um nível sérico de PTH diferente entre os grupos, devemos ressaltar que o desenho do estudo não objetivou análise de DMO, sendo assim, não temos dados de PTH e marcadores de DMO prévios a infecção por COVID-19, tampouco dados de medicação específica em uso, fato que pode influenciar sobremaneira no resultado.

Acreditamos que outros estudos sejam necessários para compor uma compreensão maior sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

ABED Y, et al. Obesity and Inflammation: The linking mechanism and the complications. Arch Med Sci, v. 4, p. 851-863, junho. 2017.

ANDREUCCI M et al., COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice, Journal of Clinical Medicine, v. 9, p. 2506. 25 de julho de 2020.

BRANDÃO, S. et al. Obesidade e risco de COVID-19: grave [livro eletrônico]. -- 1. ed. -- Recife: 2020. ISBN 978-65-00-05032-5.

CDC. Symptoms of COVID-19. Acessado em 15 de Setembro de 2021. <Disponível em [http:// https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html](http://https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html)>

CHUMLEA WC. [Accuracy and reliability of a new sliding caliper.](#) Am J Phys Anthropol. v. 68. n. 3. p. 425-7, Nov 1985.

COLAVITA F, BIAVA M, CASTILLETI C, et al. Inflammatory and Humoral Immune Response during Ebola Virus Infection in Survivor and Fatal Cases Occurred in Sierra Leone during the 2014–2016 Outbreak in West Africa. Viruses. v.373; n. 11, 2019

KG, HANNAN F. Human resistin and the RELM of inflammation in diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome, n. 7, v. 54, 2015.

FOLEY RN, WANG C, ISHANI A, COLLINS AJ, MURRAY AM. Kidney Function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. Am J Nephrol. v.27; p. 279-86, 2007.

GAO F, ZHENG KI, WANG X-B, SUN Q-F, PAN K-H, WANG T-Y, et al. Obesity is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. Diabetes Care. 14 maio 2020.

GUO W, LI M, DONG Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. v. 3319, 2020.

HANNA RM, GHOBRY L, WASSEF O, RHEE CM, KALANTAR-ZADEH K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* v. 49, n. 1-2, p. 202-211, 2020.

IMAD H, PHUMRATANAPRAPIN W, PHONRAT B, et al. Cytokine Expression in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever Patients with Bleeding and Severe Hepatitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.102, n. 5, p. 943–950, 2020.

HENRY BM, GIUSEPPE L. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology.* v. 52,6; p. 1193-1194, 2020.

HO JE, MCNEILL JN, LAU ES, PANIAGUA SM, LIU EE, WANG JK, BASSETT IV, SELVAGGI AS, LUBITZ SA, FOULKES AS. The role of obesity in inflammatory markers in COVID-19 patients. *Obes Res Clin Pract.* v. 15, n. 1, p. 96-99. 2021.

HUSSAIN A, BHOWMIK B, DO VALE MOREIRA NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* v. 162, 2020.

JAHANSHASI-ANBUHI S. et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection, *Clinical Microbiology Reviews.* v. 34., n.3, p. 1-63. Julho, 2021.

WU J, SHEN J, HAN Y, et al. Upregulated IL-6 Indicates a Poor COVID-19 Prognosis: A Call for Tocilizumab and Convalescent Plasma Treatment. *Frontiers in immunology.* V. 12. Março 2021.

JIMENEZ MD; GONZALEZ-PARRA E; RIERA M; BELLO A.R. et. al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, The effect of Paracalcitol or Calcimimetics; *Nutrients,* v. 13. n. 9, 2021.

KASKEL F, AKCHURIN OM. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purification.* v. 39, p-84-92. 20 de janeiro de 2015.

KDOQI, Clinical Practice Guidelines for Chronic kidney Disease: Evaluation, Classification and stratification. National Kidney Foundation, 2002.

LOPEZ-LEON S , WEGMAN-OSTROSKY T, PERELMAN, C, SEPULVEDA S, REBOLLEDO PA, CUAPIO A, VILLAPOL S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* . preprint. Janeiro 2021.

LUBOSHITZKY R. et al. Biomarkers os Hipercoagulability and Inflammation in Primary Hyperparathyroidism. *Med SCi Monit*, v. 14, n. 12, p. 628-632, 12 de Janeiro de 2008.

MADABHAVI I, SARKAR M, KADAKOL N. COVID-19: a review. *Arch Chest Dis*. v. 90, n. 2, 14 de maio de 2020.

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*. v. 11, n. 10, p. 69-, jan 2018.

MELLGREN G. et al. Primary Hiperparathyroidism Influences the Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue. *PLoS One*, v. 6, n. 6. Junho de 2011.

MOYSÉS RM., ELIAS, RM, DUQUE EJ. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins*, v. 12, n. 189. 17 de março de 2020.

NARRES, M et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS one*. vol. 11, 26 Jan. 2016.

NOEMÍ G, CECILIA Z, LEOPOLDO A-A. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longe*. v. 2017, abr 2017.

PAINEL COVID, Ministério da Saúde do Brasil. Acessado em 28 de março de 2022.  
<Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>>

PALLARÉS CV, GÓRRIZ-ZAMBRANO C, MORILLAS AC, LLISTERRI JL, GORRIZ JL. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?. *Semergen*. v. 20, maio 2020.

PENNY GL, et al. Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends, *Curr Obes Rep*, v. 7, n. 4, p. 276-288, dezembro, 2018.

PÉREZ-BAOS S. et al. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Frontiers in physiology*, v. 9, p. 409, 2018.

PORRINI E, et al. The Role of Vascular Lesions in Diabetes Across a Spectrum of Clinical Kidney Disease. *Kidney International Reports*, vol.6, p. 2392-2403, 12 de junho de 2021.

PRASSAS I. HIGGINS V, SOHAEI D, DIAMANDIS EP, COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug;58(5):297-310.

ROH, E, KYUNG MC. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Frontiers in endocrinology*. v. 11, p. 332, 21 mai 2020.

SABATINO A, CUPPARI L, STENVINKEL P, LINDHOLM B, AVESANI CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol*. v. 34. n.4, ago 2021.

SANTHAMANI RAMASAMY, ASELVAKUMAR SUBBIANA. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. Volume 34. Issue 3. July 2021. e00299-20

SHI, Z. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, p. 270-289, 03 de fevereiro de 2020.

SIMES D, MARREIROS C, ARAUJO N, VIEGAS C. Interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts. *Aging*, v. 11, n. 12, p. 4274-4298. 25 de junho de 2019.

STENVINKEL P, EBERT T, PAWELZIK SC, WITASP A, AREFIN S, HOBSON S, KUBLICKIENE K, SHIELS PG, BÄCK PM. Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. *Toxins*. v. 12, 2020.

STEVENS PE, LEVIN A, Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework os moving foward, *Kidney International*, v. 85, p. 49-61. 27 de novembro de 2013.

STRAUB RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronicinflammation and ageing. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 13, n. 12, p. 743–751, 12 out. 2017.

SOUZA VA, OLIVEIRA D, MANSUR HN, FERNANDES NMS, BASTOS M.G. Sarcopenia na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. v. 37. n.1. p. 98-105, 2015.

TADIC M, CUSPIDI C, SALA C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence?. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. v. 22, n.6, p. 943 – 948, 2020.

WANG F, KREM RM, STEFANO GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. v. 26, novembro 2020.

YANG C, ZHAO H, SCOTT JT. Long-term effects on survivors with COVID-19. *The Lancet*. v. 398. n. 10314 p- 1872, Nov 2021.

ZAMBONI M, CRUZ-JENTOFT AJ, BAHAT G, BAUER J, BOIRIE Y, BRUYÈRE O, CEDERHOLM T, COOPER C, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 12 de Outubro 2018.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL**  
**FACULDADE DE MEDICINA – FAMED**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**CIÊNCIAS MÉDICAS – PPGCM**



### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)**

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **“RESPOSTA INFLAMATÓRIA, FORÇA MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA APÓS INFECÇÃO POR COVID-19 EM OBESOS DIABÉTICOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA”**, dos pesquisadores: Lívia Maria Borges Amaral Tenório, Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira, Juliana Célia de Farias Santos, Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira e Antônio Filipe Pereira Caetano. A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

1. O estudo se destina a pesquisar a resposta inflamatória e a força de preensão palmar nos pacientes obesos e com sobrepeso que possuem diabetes e estão em tratamento conservador ou por meio de hemodiálise e que já tiveram COVID-19 nos últimos 6 meses. Isso significa que iremos buscar informações nos prontuários médicos sobre os exames de laboratório que mostram o processo inflamatório que acontece nesses referidos pacientes. Além disso iremos solicitar, numa fase posterior, a realização de um teste com um aparelho chamado dinamômetro que mede a força muscular do participante por meio do aperto deste aparelho com a mão direita e a esquerda.

2. A importância deste estudo é a de avaliar em pacientes com obesidade e doença renal crônica, se a infecção pelo COVID 19 pode trazer graves sequelas pós infecção, sendo esse o motivo da necessidade deste estudo, já que o tratamento do doente renal crônico é feito a longo prazo.

3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes:

Investigar a resposta inflamatória e de força após infecção por covid-19 em obesos diabéticos em tratamento conservador e submetidos à hemodiálise;

Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da população estudada;

Classificar os pacientes através do peso seco por estado nutricional;

Avaliar biomarcadores metabólicos de controle glicêmico, perfil lipídico, função e lesão renal;

Mensurar a força de preensão palmar nos grupos avaliados;

Mensurar marcadores inflamatórios nos grupos avaliados;

Orientar os participantes quanto a necessidade de mudança de estilo de vida por meio de prática de atividade física para que se reduza o sedentarismo e promova a perda de gordura corporal, melhorando a qualidade de vida destes indivíduos;

4. A coleta de dados começará em Janeiro de 2021 e terminará em Maio de 2021.

5. O estudo será feito da seguinte maneira: numa primeira etapa será realizada a revisão dos prontuários médicos para busca de dados dos participantes e numa etapa seguinte será feita a coleta de sangue para exames laboratoriais e o teste da força muscular.

6. A sua participação será na segunda fase com a coleta de sangue e o teste de força muscular.

7. Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são mínimos. A coleta das amostras de sangue poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. O teste da preensão palmar será realizado em um ambiente calmo e seguro para que o participante da pesquisa se sinta confortável.

8. As amostras de sangue serão processadas e armazenadas no biofreezer da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas até a realização dos exames e serão descartadas de forma apropriada após suas respectivas análises. O tempo de armazenamento, entre a coleta, análise até seu descarte final é estimado em seis meses;

9. Os benefícios esperados com a sua participação no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são inúmeros visto que irá ser possível promover orientações sobre redução do

sedentarismo (falta de atividade física), mudanças do estilo de vida para buscar a perda de peso, além do controle do avanço da Doença Renal Crônica, condições importantes para melhoria de sua qualidade de vida.

10. Você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, que poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

12. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto para a equipe de pesquisa, para tanto utilizaremos códigos alfanuméricos para identificação de amostras biológicas e folhas de coleta de dados. Ressaltamos ainda que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto após a sua autorização.

13. O estudo não acarretará nenhuma despesa para você.

14. Você será indenizado(a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal).

15. Você poderá, a qualquer tempo, após coleta de dados e material biológico e sua análise, solicitar e a remoção destes dados e do material biológico do estudo, sem que isso acarrete qualquer prejuízo para você, lembre-se: o material é sua propriedade;

16. Caso haja a proposta de uso de seu material biológico em outro projeto de pesquisa ou em outra finalidade, que não esta, descrita neste TCLE, você será informado e o material só poderá ser utilizado mediante a assinatura de novo TCLE específico.

17. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFAL, pelo telefone: (82) 3214- 1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Este papel está baseado nas diretrizes éticas brasileiras (Res. CNS 466/12 e complementares);

18. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Eu .....,  
tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(os,as) responsável(e),is pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: FAMED-UFAL

Endereço: Av. Lourival de Melo Mota S/N

Complemento: Tabuleiro dos Martins

Cidade/CEP: Maceió-AL. 57072-900

Telefone: 82-32023800

Ponto de referência: HU-UFAL

Contato de urgência: Sr(a). Carlos A F Oliveira

Endereço: UNIRIM – Hospital do Coração, 2º. Andar

Complemento: R. Ariosvaldo Pereira Cintra, 291

Cidade/CEP: Maceió-AL – 57052-580

Telefone: 82-993029661

Ponto de referência: Hospital Memorial Arthur Ramos

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo , Campus A. C. Simões, Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de de .

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas	Nome e Assinatura do Pesquisador pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

## ANEXO

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RESPOSTA INFLAMATÓRIA, FORÇA MUSCULAR E QUALIDADE DE VIDA APÓS INFECÇÃO POR COVID-19 EM OBESOS DIABÉTICOS RENAI CRÔNICOS

**Pesquisador:** Carlos Alexandre Ferreira de

Oliveira **Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 39943920.4.0000.5013

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFAL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.498.512

#### **Apresentação do Projeto:**

A nefropatia diabética é a principal causa que leva os pacientes diabéticos a hemodiálise. Nesse momento de pandemia pela COVID 19, infecção causada pelo novo coronavírus (SARS- CoV-2), os pacientes com diabetes, especialmente, os obesos diabéticos, fazem parte do grupo de risco que pode evoluir com a apresentação mais grave da doença. Nesse grupo de pacientes, obesos com diabetes e portadores de doença renal crônica, o processo inflamatório acontece de maneira exacerbada com a elevação descontrolada das citocinas inflamatórias podendo ter desfecho fatal. A sarcopenia presente nestes pacientes diabéticos, obesos e renais surge ainda como um fator complicador da COVID 19, com repercussões ainda incertas no cenário pós infecção. O objetivo deste estudo é Investigar a resposta inflamatória e força muscular após infecção por covid-19 em pacientes com doença renal crônica e sobrepeso/obesidade, diabéticos, submetidos ou não a hemodiálise. A amostra será formada por 90 pacientes diabéticos em hemodiálise (cálculo amostral a partir dos dados de diabéticos em diálise segundo inquérito brasileiro realizado pela sociedade brasileira de nefrologia – SBN, em 2017) e 94 pacientes diabéticos em tratamento conservador para Doença Renal Crônica (DRC), expostos previamente a Covid19, de ambos os sexos, assistidos pelo Centro Integrado de Nefrologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) (pacientes em tratamento conservador e hemodiálise), Hospital Veredas, UNIRIM (pacientes em hemodiálise). O estudo será feito em duas etapas, sendo a

primeira observacional retrospectiva por meio de coleta de dados de prontuários médicos, dentre os quais dados socioeconômicos, antropométricos (peso seco e altura) e bioquímicos (hemograma, uréia, creatinina, albumina, glicemia de jejum, lipidograma, proteína C reativa, ferritina, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, fósforo, PTH e 25-hidroxi-vitamina D). A segunda parte constará na coleta de amostra de sangue para a avaliação de citocinas inflamatórias (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TGF), marcador de estresse oxidativo, Malondialdeído (MDA) e nível de saúde física com avaliação de força muscular e questionário de qualidade de vida SF-36.

### **Objetivo da Pesquisa:**

#### Objetivo Primário:

Investigar a resposta inflamatória, força muscular e qualidade de vida após infecção por covid-19 em pacientes com doença renal crônica, sobrepeso/obesidade, diabéticos, submetidos ou não a hemodiálise.

#### Objetivo Secundário:

- Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da população estudada;
- Avaliar biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico e função renal nos grupos estudados;
- Analisar marcadores inflamatórios através da dosagem de citocinas inflamatórias (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TGF-) e de estresse oxidativo através da dosagem de Malondialdeído (MDA) e sua correlação nos grupos avaliados;
- Avaliar força muscular na população estudada e sua correlação com marcadores inflamatórios, quadro clínico e biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico nos grupos estudados;
- Evidenciar a qualidade de vida da população em questão, utilizando do formulário SF-36, correlacionando com marcadores bioquímicos e inflamatórios;

-Avaliar o nível de atividade física através do questionário de Nível de Atividade Física (IPAQ-Versão Curta), correlacionando com marcadores bioquímicos e inflamatórios.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com os pesquisadores, os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são mínimos, as informações para o estudo serão coletadas de prontuários médicos e através de amostras de sangue e da realização do teste de prensão palmar, após assinatura do TCLE. A coleta das amostras poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. O nível de saúde física será realizado em um ambiente calmo e seguro para que o participante da pesquisa se sinta confortável.

### **Benefícios:**

Os benefícios da pesquisa são inúmeros visto que irá ser possível promover orientações ao participante sobre redução do sedentarismo, mudanças do estilo de vida para buscar a perda de gordura corporal, além da possível contenção do avanço da Doença Renal Crônica para o grupo A e para o grupo B além dos ganhos relativos a mudança do estilo de vida, poderemos correlacionar estes fatores a marcadores habituais para pacientes em diálise como marcadores de doença mineral óssea, massa muscular e controle lipídico e glicêmico, condições importantes para melhoria de sua qualidade de vida.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa é associado ao programa de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da UFAL. Trata-se de um estudo observacional transversal, no qual os dados serão coletados por meio da análise de prontuários, coleta de sangue para avaliação de marcadores inflamatórios, avaliação de força muscular e questionários para avaliação do nível de atividade física e qualidade de vida. A população do estudo será constituída por indivíduos diabéticos obesos e com doença renal crônica, divididos em dois grupos: tratamento conservador para doença renal crônica (n=94) e submetidos a diálise (n=90). Para ambos os grupos foi realizado um cálculo amostral com erro de 5% e intervalo de confiança de 95%. Em cada grupo, os participantes foram divididos em subgrupos com e sem infecção prévia por

SARS-CoV-2 (RT - PCR reagente ou com sorologia positiva IGM e IGG, registrados em prontuários). Serão incluídos participantes maiores de 18 anos e ambos os sexos. Os fatores de exclusão são: participantes com sorologia positiva para HIV ou hepatites virais tipo C e tipo B; gestantes; portadores de câncer; portadores de doenças autoimunes e pacientes que tiveram acidente vascular cerebral ou com sequelas motoras. O estudo será realizado nos seguintes locais: Centro Integrado de Nefrologia (CIN) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), Centro de Nefrologia do Hospital Veredas e UNIRIM do Hospital Memorial Arthur Ramos e Hospital do Coração. Avaliações: (1) Prontuários: coleta de dados demográficos, socioeconômicos, clínicos, peso e altura, dados bioquímicos dos últimos três meses, incluindo hemograma completo, uréia, creatinina, albumina, glicemia de jejum, lipidograma, proteína C reativa, ferritina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ácido úrico, paratormônio (PTH) e 25-hidroxi-vitamina D; (2) questionário SF-36 (Versão brasileira) para avaliação da qualidade de vida; (3) amostras de sangue para mensuração de biomarcadores inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TGF- e de estresse oxidativo através da dosagem de Malondialdeído - MDA); (4) Avaliação Nível de Saúde Física: Nível de atividade física será aferido através do questionário de Nível de Atividade Física (IPAQ-Versão Curta), nível de aptidão física será aferido pelos testes de força muscular e condicionamento cardiorrespiratório (A força muscular estática será avaliada através do teste de prensão palmar, a força muscular dinâmica será avaliada através do teste de sentar e levantar, O condicionamento cardiorrespiratório será avaliado através do Teste de Caminhada de 6 minutos); (5) Será realizada a avaliação da composição corporal, com um aparelho portátil de impedância bioelétrica, padrão tetrapolar, RJL Systems®, modelo Quantum BIA 101Q.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos analisados:

- Carta resposta
- Folha de rosto
- Informações básicas
- Projeto detalhado
- TCLE
- Declarações de infraestrutura
- Declaração de isenção de conflito de interesse

- Declaração de manuseio de material biológico
- Declaração de publicização

### **Recomendações:**

Vide campo conclusões ou pendências

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Os pesquisadores responderam devidamente todas as pendências. Pesquisa sem óbice ético

### **DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA**

Os pesquisadores afirmam que os participantes do estudo serão recrutados dos seguintes locais:

- Centro Integrado de Nefrologia (CIN) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA);
- Centro de Nefrologia do Hospital Veredas;
- UNIRIM do Hospital Memorial Arthur Ramos e Hospital do Coração

Apenas a declaração do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes foi apresentada. Os pesquisadores devem apresentar declaração assinada dos responsáveis pelo os demais centros de recrutamento.

PARECER 2- NÃO ATENDIDO

PARECER 3 - ATENDIDO

### **NA DECLARAÇÃO DE PUBLICIZAÇÃO**

- Informar na declaração por quanto tempo os dados ficarão de posse do pesquisador responsável e o seu destino após este período (Ver resolução 466/2012, XI.2, que trata do armazenamento de informações dos participantes da pesquisa)

PARECER 2 – NÃO ATENDIDO

PARECER 3 - ATENDIDO

### **NO PROJETO DETALHADO E INFORMAÇÕES BÁSICAS**

- 1 – Substituir o termo “pacientes” por participantes ao longo de todo o texto

PARECER 2 -NÃO ATENDIDO

PARECER 3 - ATENDIDO

- 2- Inserir os critérios de encerramento/suspensão da pesquisa (ver norma operacional N° 001/2013, ítem

3.4).

PARECER 2 – NÃO ATENDIDO

PARECER 3 - ATENDIDO

3- Item Análises dos marcadores de inflamação. Os pesquisadores devem ler e reformular o texto de acordo com a resolução 441/2011 sobre biobancos e biorrepositórios. O armazenamento de amostras biológicas dos participantes configura-se um biorrepositório associado ao projeto de pesquisa. Os pesquisadores devem informar por quanto tempo as amostras ficarão armazenadas, o local de armazenamento e como será o seu destino. Os participantes também precisam ser devidamente informados no TCLE destas informações, ficando claro também que estes podem solicitar a remoção de seu material armazenado a qualquer momento, mediante formalização por escrito.

PARECER 2 – NÃO ATENDIDO

Ao final do tópico "Análises dos marcadores de inflamação", os pesquisadores adicionaram o seguinte argumento: "Todas as amostras de sangue recolhidas para o âmbito desta pesquisa serão descartadas após a realização das devidas avaliações. O descarte será feito em ambiente específico do Hospital Professor Alberto Antunes (HUPAA) da UFAL. Desta forma, não teremos armazenamento de amostras de forma a constituir Biobanco ou Biorepositório". Esta informação é oposta ao que é colocado no início do mesmo tópico que sugere armazenamento em -80. Além disso, a resolução 441/11 deixa claro que a coleta de amostras de material biológico humano configura-se um biorrepositório, independente do tempo de armazenamento, podendo ser de algumas horas a anos. Quando as amostra são processadas imediatamente, fatores como o tempo de armazenamento e local são menos importantes, mas sim como será o seu destino. Se for armazenada por um certo tempo, os pesquisadores precisam determinar este tempo, o local e o destino após a finalização da pesquisa (que pode ser o descarte, transferência para outro biorrepositório ou biobanco). O prazo do biorrepositório é o mesmo do projeto de pesquisa, podendo ser aprovado por até 10 anos. Os pesquisadores precisam fazer referência a resolução 441/11 e deixar claro no TCLE que as amostras serão coletas, os riscos envolvidos com esta coleta, como será o armazenamento, se tem possibilidade de utilização em estudo futuro (nesse caso uma justificativa deve ser colocada no projeto e uma declaração deve ser enviada, atestando que um novo TCLE será necessário) e destino após finalização da pesquisa. Se não for utilizado em outros estudos, nenhum documento a mais é necessário. Apenas os esclarecimentos no projeto e no TCLE.

### PARECER 3 - ATENDIDO

#### NO TCLE

1- Acrescentar informações de quanto tempo as amostras de sangue ficarão armazenadas, o local de armazenamento, como será o seu destino e declaração que os participantes poderão solicitar a remoção de seu material biológico a qualquer momento, sem que isso lhe cause algum prejuízo.

#### PARECER 2 -NÃO ATENDIDO

Ver recomendações no item anterior. Independente do tempo de armazenamento, a resolução 441/11 determina que os participantes de pesquisa no qual ocorrerá a coleta de qualquer material biológico humano (MBH) tem os seguintes:

- Saber todas as etapas relacionadas com a coleta, o armazenamento, a utilização e a destinação do MBH;
  - Garantia de que é o proprietário legal do MBH;
  - Que será informado sobre eventuais perdas do MBH;
  - Receber gratuitamente resultados dos exames/testes realizados;
  - Que um novo consentimento será necessário em caso de um novo estudo;
- PARECER 3 – ATENDIDO

2- Ítem 4: ajustar cronograma. No projeto de pesquisa a coleta de dados se iniciará em janeiro de 2021.

#### PARECER 2 -NÃO ATENDIDO

#### PARECER 3 ATENDIDO

3- Item 7: como minimizar o possível risco de quebra de sigilo?

#### PARECER 2 -NÃO ATENDIDO

#### PARECER 3 - ATENDIDO

4- Incluir no TCLE a importância do sistema CEP/CONEP.

Texto sugerido: "Se voce tiver duvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, voce pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFAL, pelo telefone: (82) 3214- 1041. O CEP trata-se de um grupo de individuos com conhecimento

científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Este papel está baseado nas diretrizes éticas brasileiras (Res. CNS 466/12 e complementares)”.  
PARECER 2 - NÃO ATENDIDO  
PARECER 3 - ATENDIDO

PARECER 2 - NÃO ATENDIDO  
PARECER 3 - ATENDIDO

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016: O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S.<sup>a</sup> deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA; Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1637332.pdf	07/01/2021 21:17:06		Aceito
Outros	Anexo2.pdf	07/01/2021 21:15:27	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Outros	Anexo1.pdf	07/01/2021 21:14:57	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Outros	Anexo3.pdf	07/01/2021 21:14:09	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo4.pdf	07/01/2021 21:13:43	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaCEP.pdf	07/01/2021 21:13:29	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito

Página 08 de

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCOVID.pdf	03/11/2020 20:20:41	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	974COVIDDRC.pdf	03/11/2020 20:19:04	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLISENCAOCONFLITOINTERESSE. pdf	03/11/2020 20:18:47	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declara466.pdf	03/11/2020 20:18:16	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaraBiologico.pdf	03/11/2020 20:17:05	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	03/11/2020 20:16:28	Carlos Alexandre Ferreira de Oliveira	Aceito
----------------	------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MACEIO, 14 de Janeiro de 2021

---

**Assinado por:**

**CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI  
(Coordenador(a))**

ANEXO B – Instrumento de coleta de dados

**Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_\_ Dia: \_\_\_\_\_ Turno: \_\_\_\_\_

Tempo de diálise: \_\_\_\_\_

**Antropometria:**

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Panturrilha D \_\_\_\_\_ Panturrilha E \_\_\_\_\_

**Histórico de Covid-19:**

Covid-19: Sim  Não  Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Internado: Sim  Não  UTI: Sim  Não  VMI: Sim  Não

**Exames: (tabela própria)**

**Dinamometria:**

MSD \_\_\_\_\_ MSE \_\_\_\_\_

**Densitometria:**

LTI: \_\_\_\_\_ FTI: \_\_\_\_\_

SARC-F:

Componente + Pergunta		Pontuação	
<b>Força</b>	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg?	Nenhuma .....	0
		Alguma .....	1
		Muita ou não consegue .....	2
<b>Ajuda para caminhar</b>	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma .....	0
		Alguma .....	1
		Muita, usa apoios, ou incapaz .....	2
<b>Levantar da cama/ cadeira</b>	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma .....	0
		Alguma .....	1
		Muita ou não consegue sem ajuda .....	2
<b>Subir escadas</b>	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas (10 degraus)?	Nenhuma .....	0
		Alguma .....	1
		Muita, ou não consegue .....	2
<b>Quedas</b>	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma .....	0
		1 a 3 quedas .....	1
		4 ou mais quedas .....	2
<b>Panturrilha</b>	Meça a circunferência da panturrilha direita exposta do(a) paciente em pé, com as pernas relaxadas e pés afastados a 20cm um do outro.	Mulheres: > 33cm .....	0
		≤ 33cm .....	10
		Homens: > 34cm .....	0
		≤ 34cm .....	10

**Somatório ( 0 - 20 pontos )**

**0 - 10 :** sem sinais sugestivos de sarcopenia no momento (*cogitar reavaliação periódica*)

**11 - 20 :** sugestivo de sarcopenia (*prosseguir com investigação e diagnóstico completo*)