



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

LÍVIA MARIA BORGES AMARAL TENÓRIO

INFLAMAÇÃO E RISCO DE SARCOPENIA NA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Maceió

2022

LÍVIA MARIA BORGES AMARAL TENÓRIO

INFLAMAÇÃO E RISCO DE SARCOPENIA NA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Exame de Defesa de Mestrado apresentado 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: Medicina

Orientador: Prof(a). Dr(a). Juliana Célia de Farias Santos

Coorientador: Prof(a) Dr(a). Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Maceió

2022



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

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO
DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

ATA Nº 25

Ata da sessão referente à defesa intitulada “Inflamação e Risco de Sarcopenia na Doença Renal Diabética”, área de concentração CIÊNCIAS MÉDICAS e linha de pesquisa Doenças Crônicas e Degenerativas, pelo(a) discente Lívia Maria Borges Amaral Tenório sob orientação do Profa. Dra. Juliana Célia Farias Santos e coorientação da Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Aos vinte e oito dias mês de abril do ano de 2022, às 14h., reuniu-se a Banca Examinadora em epígrafe, aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação conforme a seguinte composição:

Dr.(a) Presidente – Juliana Célia Farias Santos

Dr. (a) Titular – Flávio Teles de Farias Filho

Dr. (a) Titular – Fabiana Andrea Moura

Dr. (a) Titular – Bráulio César de Alcântara Mendonça

Dr. (a) Suplente – Samir Buainain Kassar

Tendo o(a) Senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu a apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação *stricto sensu* e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

APROVADO

NÃO APROVADO, conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS – PPGCM



Observações da Banca Examinadora (caso não existam, anular o campo):

Nada mais havendo a tratar, o(a) senhor(a) Presidente declarou encerrada a sessão de DEFESA, sendo a presente Ata lavrada e assinada pelos(as) senhores(as) membros da Banca Examinadora e pelo(a) discente, atestando ciência do que nela consta.

 Documento assinado digitalmente
Adriana Cella de Farias Santos
Data: 03/05/2022 14:25:35-0000
Verifique em <https://verificador.jf.br>

Presidente da banca

Membro da banca

 Documento assinado digitalmente
Fabrício André Hora
Data: 03/05/2022 14:29:43-0000
Verifique em <https://verificador.jf.br>

Membro da banca

 Documento assinado digitalmente
Bianko Cesar de Alcantara Mendonça
Data: 04/05/2022 15:26:52-0000
Verifique em <https://verificador.jf.br>

Membro da banca

Discente

 Documento assinado digitalmente
Livia Maria Borges Amoral Tenório
Data: 05/05/2022 17:21:30-0000
Verifique em <https://verificador.jf.br>

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- T312i Tenório, Lívia Maria Borges Amaral.
Inflamação e risco de sarcopenia na doença renal diabética / Lívia Maria Borges Amaral Tenório. – 2022.
107 f. : il.
- Orientadora: Juliana Célia de Farias Santos.
Co-orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2022.
Inclui produtos educacionais.
- Bibliografia: f. 74-88.
Apêndices: f. 89-92.
Anexos: f. 93-107.
1. Diabetes mellitus. 2. Obesidade. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Inflamação. 5. Sarcopenia. I. Título.

CDU: 616.379-008.64

Para minha tia Nanci (in memoriam), médica, que perdeu a vida para a COVID, mas seu exemplo de amor a medicina e caridade para todos a sua volta está guardado para sempre em meu coração.

Para minha mãe, professora e doutora Maria Virgínia, fonte inesgotável de admiração, que sempre me encorajou a seguir com a carreira acadêmica.

Para João e nossos meninos João Miguel e Joaquim, são minha riqueza e me encham de amor e de afeto.

AGRADECIMENTOS

À professora doutora Juliana Célia Farias Santos, que me orientou nessa pesquisa e com muita dedicação, disponibilidade e paciência, me auxiliou nesse árduo processo.

À professora doutora Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira, que me incentivou a fazer o mestrado, o concurso para docente da FAMED e sempre acreditou na minha capacidade, mesmo quando muitas vezes eu duvidava.

Aos colegas de turma do PPGCM, que estiveram juntos comigo nessa jornada.

Aos acadêmicos de medicina que me auxiliaram na coleta dos dados: Pedro, Mateus Raetano, José Pedro e Karim.

À doutoranda Marilene, da FANUT; que me auxiliou de forma muito prestativa na centrifugação das amostras de sangue e esteve disponível sempre que precisei, bem como os demais envolvidos nos laboratórios de Estresse Oxidativo e de Biologia Celular, da UFAL.

Aos funcionários do serviço de nefrologia do Hospital Universitário que foram fundamentais para meu acesso aos prontuários e coleta de dados.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A nefropatia diabética pode vir acompanhada de perda proteica, inflamação, além da redução de força muscular. Os pacientes com diabetes e doença renais crônicas fazem parte do grupo de risco e a elevação das citocinas inflamatórias e a presença de sarcopenia podem estar presentes neste perfil clínico. **OBJETIVO:** Investigar o risco de sarcopenia, a força muscular e o perfil inflamatório em pacientes diabéticos com doença renal crônica em tratamento conservador e hemodiálise. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Este material é composto por dois produtos. O primeiro, intitulado “Inflamação e risco de sarcopenia na doença renal diabética”, é um estudo observacional, retrospectivo, por meio de coleta de dados de prontuários médicos. A seguir, foi feita coleta de amostra de sangue para a avaliação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) e a triagem de sarcopenia por meio da aplicação do questionário SARC- F e avaliação da força de preensão palmar. Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® e as análises realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS, com um nível de confiança de 95% ($p < 0.05$). O segundo produto é uma revisão narrativa de literatura publicada na revista *Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.7, p. 67591-67615 jul. 2021. DOI:10.34117/bjdv7n7-167*, intitulado “COVID-19 na obesidade, diabetes e doença renal crônica: vias metabólicas, hiperinflamação e reabilitação física”. **RESULTADOS:** Amostra total 64 indivíduos, média de 64 anos de idade, sendo 54% do sexo masculino e média de IMC de 30,79 Kg/m². Os resultados mostraram risco de sarcopenia elevado e semelhante nos dois grupos, com frequência de 44% e 37% respectivamente. Para o grupo em tratamento conservador, observou-se maiores níveis de IL-1 β no grupo sem risco; enquanto para leucócitos e glicemia foram encontrados maiores valores para o grupo com risco de sarcopenia ($p < 0,05$). No grupo em diálise (HD), os subgrupos com e sem risco de sarcopenia não diferiram significativamente. Observou-se que os valores de IL-6 e IL-8 foram maiores nos grupos com risco de sarcopenia em HD quando comparados ao tratamento conservador ($p < 0,05$). Níveis séricos de hematócrito e hemoglobina foram menores nos pacientes em risco de sarcopenia em hemodiálise quando comparados ao tratamento conservador ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** Neste estudo houve predominância de pessoas idosas com perfil de obesidade, diabetes e doença renal crônica; com risco de sarcopenia semelhante entre pacientes em tratamento conservador e hemodiálise. O risco de sarcopenia não foi diferente entre os grupos de tratamento conservador e hemodiálise e os valores de citocinas inflamatórias foram maiores no grupo em diálise.

Palavras-chave: Diabetes, obesidade, doença renal crônica, inflamação, sarcopenia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetic nephropathy can be a serious complication of diabetes and be accompanied by protein loss, inflammation, in addition to muscle strength reduction. Patients with diabetes and chronic kidney disease are part of the risk group where the inflammatory process can happen in an exacerbated way. **OBJECTIVE:** To investigate the risk of sarcopenia, muscle strength and inflammatory profile in diabetic patients with chronic kidney disease in conservative treatment and hemodialysis. **MATERIALS AND METHODS:** This material consisting of two products. The first, entitled “Inflammation and risk of sarcopenia in diabetic kidney disease”, was observational, retrospective, through data collection from medical records. Also was performed the evaluation of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and screening for sarcopenia through the application of the SARC-F questionnaire and assessment of palm grip. The data were tabulated in the Microsoft Excel® program and the analyzes were performed using the SPSS statistical package, with a confidence level of 95% (p<0.05). The second product is a narrative review of literature published in the Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.7, p. 67591-67615 Jul. 2021. DOI:10.34117/bjdv7n7-167, entitled “COVID-19 in obesity, diabetes and chronic kidney disease: metabolic pathways, hyperinflammation and physical rehabilitation”. **RESULTS:** The total group of 64 individuals, with a mean age of 64 years old, being 54% men and a mean BMI of 30.79 kg/m². The analysis was made from the division into two groups according to treatment: conservative (CKD) and hemodialysis (HD). The results showed a risk of sarcopenia in both groups with a frequency of 44% and 37%, respectively. For the CKD group, when the variables were associated with the risk of sarcopenia, higher levels of IL-1 β were observed in the group without risk of sarcopenia, while for leukocytes and blood glucose higher values were found for the group at risk of sarcopenia (p<0.05). Subsequently, the analysis was performed only in the subgroups at risk of sarcopenia in conservative treatment and in hemodialysis. Inflammatory markers IL-6 and IL-8 were higher in groups at risk of sarcopenia on HD than on conservative treatment (p<0.05). Serum hematocrit and hemoglobin levels were lower in patients at risk for sarcopenia on hemodialysis (p<0.05). **CONCLUSION:** In this study, elderly people were prevalent and participants with a obesity profile, diabetes and chronic kidney disease had a high risk of sarcopenia. This observation serves as a warning for the emergence of sarcopenic obesity and the need for a diagnosis of sarcopenia in these individuals. The risk of sarcopenia was not different among conservative treatment and hemodialysis groups.

Keywords: Diabetes, obesity, chronic kidney disease, inflammation, sarcopenia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
4 METODOLOGIA	20
PRODUTO 1	20
4.1 Tipo de estudo, população e cálculo amostral	20
4.2 Local de realização do estudo	21
4.3 Grupos de estudo e alocação na pesquisa	21
4.4 Procedimentos	22
4.4.1 Avaliação de risco de sarcopenia.....	23
4.4.2 Avaliação antropométrica.....	23
4.4.3 Mensuração da força muscular estática.....	24
4.4.4 Análise dos marcadores de inflamação.....	24
4.4.5 Análise estatística.....	25
PRODUTO 2	25
5 PRODUTOS	26
5.1. Produto 1.....	26
5.2. Produto 2.....	50
6 CONCLUSÃO	73
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	73
REFERÊNCIAS GERAIS	74
APÊNDICES	89
ANEXOS	93

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é a principal causa de doença renal crônica em todo o mundo, responsável por quase metade dos casos de falência renal nos países desenvolvidos (NARRES, 2016). A doença renal crônica é secundária a complicações do diabetes mellitus em 20 a 40% dos casos, o que pode já estar presente no momento do diagnóstico do diabetes tipo 2 (DIABETES CARE, 2021). Estudos mostram que a nefropatia diabética, que evolui para a diálise ou necessidade de transplante renal, eleva o risco cardiovascular e os custos com os cuidados em saúde (FOX, 2012).

Em pessoas que apresentam diabetes com doença renal, observa-se a presença de um estado inflamatório crônico que leva a uma ativação da imunidade inata e adaptativa no tecido adiposo, além do aumento na liberação sistêmica das citocinas inflamatórias (GUO et al., 2020). Dentro deste contexto, o hipercatabolismo proteico é uma condição presente nos portadores de Doença Renal Crônica (DRC), induzida pela inflamação sistêmica e uremia, sendo a situação agravada para aqueles que evoluem para o estágio dialítico, 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). Desta forma, o sistema musculoesquelético é acometido, gerando uma significativa mudança homeostática, favorecendo a perda muscular (PÉREZ-BAOS et al., 2018).

Definir a causa da sarcopenia pode ser muito útil na prática clínica. A sarcopenia é considerada primária quando está relacionada à idade avançada, ao envelhecimento e não se encontra outras condições associadas (CRUZ-JENTOFT et al., 2010); já a forma secundária deve-se a presença de doenças que levam a perda da massa muscular, como por exemplo, neoplasias malignas, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, diabetes mellitus, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e outras (BAUER, 2019).

A sarcopenia que pode surgir em idosos com diabetes é mais uma complicação, além daquelas alterações macro e microvasculares características da patologia, que é responsável pela piora da qualidade de vida nessa população (IZZU, 2021; WONG, 2013). Um estudo de coorte prospectiva feito com 396 pessoas com média de idade de 71 anos, que têm diabetes há mais de 10 anos, mostrou maior risco de mortalidade por todas as causas naqueles que desenvolvem sarcopenia, por meio do uso de critérios de baixa força de preensão palmar e redução da massa muscular (TAKAHASHI, 2021).

Em 2019, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosa, o EWGSOP 2, definiu a baixa qualidade muscular e a redução da quantidade da massa muscular como

requisito para o diagnóstico de sarcopenia. Este grupo de estudos recomenda que a força muscular possa ser medida pelo teste de preensão manual e a massa muscular por meio da densitometria de corpo inteiro, ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Para o rastreamento ambulatorial de forma rápida e prática, foi recomendado o uso do SARC-F; um questionário com cinco questões, de alta especificidade, embora baixa sensibilidade, que usa os sintomas clínicos para identificar sarcopenia (BAHAT, 2018; MORLEY et al., 2011).

Em muitos serviços públicos a carência de recursos tecnológicos, falta de pessoas treinadas e alto custo dos exames complementares, torna difícil a avaliação não invasiva da massa muscular e, por essa razão, se faz necessária a busca de outras ferramentas para o rastreamento e diagnóstico de sarcopenia (BEAUDART, 2016). Em 2022, uma pesquisa com indivíduos atendidos em um serviço de nefrologia da Universidade de Xangai, no período de março a novembro de 2019, avaliou a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos do SARC F para validação do teste, seguindo os critérios recomendados pelo EWGSOP 2. O teste teve sensibilidade baixa a moderada, porém a especificidade alta para o risco de sarcopenia em pacientes com DRC o torna uma ferramenta útil para ser usada em centros de hemodiálise que não possuam ferramentas de avaliação de massa ou de força muscular (DU et al., 2022).

Outros trabalhos já demonstraram o uso do questionário SARC -F, como em um estudo feito com os grupos de pesquisa do African American Health (AAH), Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) e National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Ao aplicar o questionário na população destes grupos, foram achados resultados de boa confiabilidade de consistência interna e validade fatorial quando o SARC -F tiver valor > 4 pontos; o que sugere maior risco de eventos adversos como déficits na Atividade Instrumental da Vida Diária (AIVD), menor força de preensão palmar, menor velocidade de marcha e maior risco de serem hospitalizados (MALMSTRON, 2016).

Pacientes com diabetes podem apresentar sarcopenia e por isso têm maior risco de quedas e fraturas (SARODNIK et al., 2018). Essa complicação deve ser suspeitada no doente renal quando há a presença de albuminúria, pois nos estágios iniciais da perda da função renal, a sarcopenia pode estar mal caracterizada (YANG et al., 2016). Nos portadores de DRC, existe risco de surgimento de sarcopenia, que pode ser uma complicação em todos os estágios da falência renal, sendo maior nas fases mais avançadas, o que contribui para o aumento de complicações cardiovasculares e maior morbimortalidade (SOUZA, et al.; 2015). Em diabéticos, a prevalência de sarcopenia varia de 7 a 29%; de acordo com revisão narrativa feita por Izzo (2021), em diferentes populações. Segundo este estudo, essa variação se deve aos diferentes métodos diagnósticos utilizados e às características de cada população. A associação de

sarcopenia e diabetes é duas a três vezes maior do que em não diabéticos (TRIERWEILER, et al., 2018).

A sarcopenia é prevalente em pacientes com doença renal crônica em diálise, no entanto, ainda é escassa a literatura avaliando a sarcopenia em pacientes com DRC em tratamento conservador. De acordo com dados de um ensaio clínico randomizado, a condição de sarcopenia na presença de perda da função renal, não necessariamente está associada à idade avançada e torna-se mais evidente nos estágios 3 e 4 da DRC pré dialítica. Esse estudo mostrou uma prevalência de sarcopenia em 69,1% da população avaliada, composta de 188 pessoas de etnia indiana com DRC em estágios 3 e 4 (DUBEY, et al.,2021). Nesse trial, a sarcopenia foi avaliada por meio de densitometria de composição corporal e se verificou uma grande prevalência de sarcopenia em pessoas com DRC em pré-diálise.

Como relatado em estudos prévios, pessoas que apresentam DRC e diabetes estão em risco de evoluir com sarcopenia e o papel da inflamação é um ponto relevante a ser avaliado na fisiopatologia desta condição (SARODNIK et al., 2018; DUBEY, et al.,2021). Os níveis circulantes de citocinas inflamatórias, como a Interleucina (IL) - 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estão elevados e podem ser relacionados à perda de massa muscular na DRC (SOUZA, 2015). Quando se avalia os aspectos fisiopatológicos da sarcopenia nos indivíduos em tratamento conservador e no grupo de diálise, surgem questionamentos sobre como seria a relação entre a inflamação e a sarcopenia. Maiores investimentos em trabalhos com esse escopo avaliativo são necessários para responder essas questões.

O presente estudo se propôs a avaliar o perfil inflamatório e o risco de sarcopenia no grupo de estudo e a associação dessas variáveis entre os indivíduos diabéticos com doença renal crônica em tratamento conservador e em hemodiálise.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar o risco de sarcopenia e o perfil inflamatório em pacientes diabéticos com doença renal crônica.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar avaliação nutricional nos grupos estudados;
- Analisar biomarcadores de controle glicêmico e função renal nos grupos estudados;
- Avaliar o risco de sarcopenia e a força muscular nos grupos estudados;
- Analisar o perfil dos marcadores inflamatórios nos grupos estudados;
- Associar o perfil inflamatório com o risco de sarcopenia entre os pacientes em tratamento conservador e hemodiálise.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O Diabetes mellitus (DM) é considerado um problema para saúde pública em vários países do mundo com uma prevalência de 8,8% (IC 95% entre 7,2 e 11,3) entre a população entre 20 e 79 anos, ou seja, cerca de 424,9 milhões de pessoas vivem com diabetes, segundo dados da Federação Internacional de Diabetes, em 2017 (SBD, 2019-2020). O diabetes está relacionado a elevadas taxas de hospitalizações, maior incidência de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, amputações, insuficiência renal entre outras complicações micro e macrovasculares, representando uma demanda importante para os serviços de saúde (HARDING, 2019).

Dos casos de diabetes, 90-95 % correspondem ao DM tipo 2, sendo que a fisiopatologia dessa doença é multifatorial com envolvimento de fatores ambientais e genéticos (SBD, 2019-2020). Fatores de risco bem estabelecidos são a obesidade, o sedentarismo, o avançar da idade, a história familiar de diabetes, o diagnóstico de pré diabetes ou de diabetes durante a gestação, a presença de síndrome metabólica; que contém ainda os componentes de hipertensão e dislipidemia (EINARSON, 2018). A resistência insulínica nos tecidos periféricos, hipergliconemia, aumento da produção hepática de glicose, disfunção das incretinas, aumento da lipólise e maior reabsorção de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e perda da função secretagoga das células beta pancreáticas, são as modificações que constituem o octeto elaborado por DeFronzo, que melhor explica o surgimento da doença (DEFRONZO, 2009).

O rim desempenha um importante papel na homeostase da glicose através de gliconeogênese, reabsorção de glicose no filtrado glomerular e captação de glicose para seu gasto energético. No diabetes tipo 2 a absorção renal de glicose está elevada e a glicemia pós prandial se mantém elevada devido a presença de resistência insulínica e hipoinsulinemia pós prandial (ALSAHLI, 2017). A doença renal crônica (DRC), que pode ser uma complicação do diabetes tipo 2 ocasiona danos endoteliais no capilar glomerular mediados por estresse oxidativo e processos inflamatórios com presença de aterosclerose; sendo algumas das citocinas inflamatórias envolvidas o TGF- β 1, o interferon γ e IL-1 (RAVAROTTO, et al., 2018).

A DRC está presente em 8-16% da população e é mais frequente em idades mais avançadas (CHEN, 2019). A doença renal do diabetes é a causa mais frequente de terapia renal dialítica e está relacionada à alta morbidade e mortalidade, principalmente por doença cardiovascular (NICHOLS, 2018). O seu diagnóstico pode ser feito pela presença de albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular, sendo classificada em estágios de acordo com as

diretrizes do estudo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2020). Evidências científicas (NICHOLS, 2018; SALINAERO-FORT, 2016) relacionam a albuminúria e a baixa taxa de filtração glomerular como fatores de risco independentes para doença coronariana e morte.

O estudo KDIGO, classifica a doença renal em 5 estágios: os estágios 1-2, quando pode haver ou não a presença de albuminúria e $\text{TFG} > 60 \text{ mL/Kg/1,73m}^2$, enquanto os estágios 3-5 definem-se pelo declínio progressivo da filtração glomerular. Pacientes que apresentam TFG menores que 15 mL/Kg/1,73m^2 têm indicação de tratamento dialítico (CHEN, 2019). Recomendações atuais orientam o uso da quantificação da albuminúria em todas as fases para melhor guiar as decisões terapêuticas (Diabetes Care, 2021). O perfil clínico clássico do paciente com diabetes e um inadequado controle glicêmico é caracterizado pela presença de albuminúria persistentemente elevada e perda progressiva da capacidade de filtração glomerular. Vários fatores clínicos e fisiopatológicos estão envolvidos nessa condição, como características socioeconômicas e demográficas, fatores patológicos e presença de biomarcadores de inflamação que interagem entre si e podem resultar em necessidade de tratamento dialítico e transplante renal (OSHIMA et al., 2021)

A maioria dos pacientes com DRC que evoluem para hemodiálise estão na faixa etária acima de 65 anos. Os valores de taxa de filtração glomerular apresentam declínio em média de $0,7 \text{ mL/kg/1.73m}^2$ por ano a partir dos 40 anos de idade, de acordo com a literatura. A queda de TFG pode ser observada em pessoas jovens, porém sem a presença de albuminúria e valor abaixo de 75 mL/kg/1.73m^2 pode ser considerado ponto de corte para DRC em pacientes mais jovens (DENIC, 2016).

A doença renal crônica leva a um fenótipo inflamatório com elevação de proteínas de inflamação de fase aguda, bem como de vários mediadores imuno-inflamatórios responsáveis por lesão tecidual com repercussão em diversos sistemas como o cardiovascular e musculoesquelético (VIANA et al., 2011). A inflamação é uma causa importante de perda de massa muscular nessa população (SOUZA, 2015). O diabetes, assim como a doença renal, está envolvido com a presença de sarcopenia, sendo um fator de risco independente em indivíduos em hemodiálise com um OR 3.11; 95% CI 1.63–5.93; $p < 0.001$; de acordo com uma coorte feita com 308 pessoas em tratamento dialítico, seguidas por um período de nove anos (MORI et al., 2019).

Diversos mecanismos estão envolvidos no surgimento da sarcopenia do doente renal crônico como o desequilíbrio hormonal, acidose metabólica, distúrbio hidroeletrólítico, desnutrição, depleção dos estoques energéticos do ATP e glicogênio, anemia, perda de massa

muscular devido a atrofia de fibras musculares (FAHAL, 2014). Na doença renal dialítica, a sarcopenia ocorre devido a mecanismos como a degradação de proteínas do sistema músculo esquelético causada pelo sistema ubiquitina proteassoma dependente de ATP, sendo essa via ativada pela ação de fatores solúveis como a proteína de necrose tumoral, TNF β (LEITNER, 2017). O ambiente gerado pela uremia leva a um desequilíbrio entre a regeneração das fibras musculares e o catabolismo protéico, resultando na perda de massa muscular (MOORTHI, 2017). A síndrome causada pela má nutrição, inflamação e aterosclerose (MIA síndrome, sigla proveniente do inglês: malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome) aumenta a mortalidade em indivíduos com doença renal dialítica (MARAJ et al., 2018).

A fisiopatologia relacionada ao surgimento da sarcopenia envolve a redução dos níveis dos hormônios anabólicos como a testosterona, o hormônio do crescimento, a insulina, hormônio tireoidiano e vitamina D; bem como a atividade apoptótica aumentada das miofibrilas e ocorrência de estresse oxidativo. Há um acúmulo de citocinas inflamatórias, principalmente TNF-alfa e IL-6; além de elevação de radicais livres (ÁBRIGO, 2018). Outras alterações também envolvidas, incluem baixos níveis circulantes de angiotensina II, queda da concentração do IGF-1 e resistência à insulina. A presença de uma doença crônica pode ocasionar perda grave de massa muscular e resultar numa situação de caquexia, que pode estar presente em 30-60% dos casos de doença renal crônica (LEITNER, 2017).

Os principais fatores envolvidos na sarcopenia são (GUNGOR, et al, 2021): fatores estruturais como a predisposição genética, gênero e baixo peso ao nascer; efeitos da idade, que leva a redução do quantitativo de massa muscular, desregulação hormonal e mudanças do sistema neuromuscular; hábitos de vida como dieta, fumo, etilismo e sedentarismo; doenças crônicas como por exemplo, diabetes, falência renal e hepatopatia, além de artrite reumatoide e neoplasias.

As causas de sarcopenia secundária podem ser divididas em: sarcopenia relacionada ao desuso (como a imobilidade, restrição ao leito e sedentarismo), doenças relacionadas aos distúrbios endócrinos (deficiência de GH, excesso de cortisol, tireoideopatia, resistência insulínica), falências de órgãos (insuficiência renal, hepática e cardíaca, por exemplo), doenças neurodegenerativas com perda inervação motora, má nutrição e caquexia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Além de ser classificada de acordo com a causa, a sarcopenia pode ser também definida em fases ou estágios: pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave (Cruz-Jentoft et al., 2010). Esta definição leva em conta a graduação da massa muscular, da força muscular e a performance ou desempenho muscular. Dessa forma, usando esses critérios, em 2010, o Grupo de Trabalho

Europeu sobre Sarcopenia em Idosos (sigla em inglês EGWSOP) sugeriu como definição não somente a perda da massa muscular relacionada com o avançar da idade, mas também uma baixa função muscular avaliada pela força e desempenho; além disso, foi proposto o reconhecimento da sarcopenia como uma síndrome geriátrica, de forma a identificar e promover tratamento desta condição antes mesmo de uma causa exata ser confirmada (CRUZ-JENTOFT, 2010).

Muitas pessoas acima de 65 anos sofrem mudanças relacionadas a idade que resultam em redução da massa e da força muscular ocasionando a sarcopenia (FIELDING et al; 2011). A condição pode ser caracterizada pela diminuição no tamanho, número e composição das fibras musculares, pela remodelação das unidades motoras, elevação dos lipídios intramusculares, inflamação, estresse oxidativo e perda de estímulos anabólicos (FRONTERA, 2012). Como consequência há uma redução da força muscular, diminuição da velocidade da marcha, fadiga e dificuldade de deambular por longas distâncias (LAURETANI, 2003).

Na prática clínica a mensuração da sarcopenia pode ser feita através medidas da massa muscular por meio de bioimpedância e densitometria, a força muscular pode ser mensurada através do dinamômetro que avalia a força de preensão palmar e, por fim, se faz a avaliação da funcionalidade ou performance física por meio de testes como o stand up and go e velocidade de marcha (BEAUDART et al., 2016).

Por definição, não há um consenso do que é a sarcopenia, mas o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP), em 2019, sugere que sarcopenia seja entendida como a perda de massa muscular (avaliada por bioimpedância ou densitometria de corpo total) com consequente redução da funcionalidade do indivíduo; essa condição está bastante associada ao envelhecimento (BATSIS e VILLARREAL, 2018). Vários fatores, além da idade, estão associados ao maior risco de desenvolver sarcopenia e o diagnóstico perpassa pela ocorrência de aumento do tecido adiposo e redução de massa magra, numa confluência entre os fenótipos de sarcopenia e obesidade (de CAMPOS, 2020). As duas condições estão cada vez mais prevalentes no Brasil e, globalmente, podem ser consideradas como epidemias no mundo moderno. A perda de massa muscular está associada a mais morbidades, com aumento da mortalidade cardiovascular (WANNAMETHEE and ATKINS, 2021). Diversos aspectos devem ser avaliados nessa situação, como os hábitos de vida, o sedentarismo, a presença de biomarcadores, a funcionalidade e a presença de maior morbidade nos indivíduos acometidos, dessa forma, a triagem de sarcopenia auxilia no melhor manejo clínico e permite intervenções sobre os fatores de risco modificáveis, como o estilo de vida e a prática de exercícios físicos (MA et al, 2021).

A perda da massa muscular gera agravos como a piora da síndrome metabólica, uma vez

que eleva as concentrações plasmáticas de biomarcadores de inflamação (MARTINEZ FERRAN, 2020). Não existe uma ferramenta única e que seja considerada padrão ouro para o diagnóstico, porém diversos estudos trazem métodos e instrumentos validados como úteis para o rastreio de sarcopenia em idosos e populações vulneráveis (DENT, 2021). Em idosos, o risco é maior e a combinação de exercícios e uma nutrição adequada podem ser estratégias de prevenção eficazes. O EWGSOP 2, consenso europeu revisado, sugere o uso de ferramentas de busca de casos e que também seja capaz de prever com segurança resultados clínicos e efeitos das terapias empregadas (CRUZ-JENTOFT, 2019). Um exemplo de instrumento para rastreio é o questionário SARC- F, que, apesar de não ser um método de diagnóstico, foi demonstrado em estudo de Ma Y et al. (2021) como um tipo de *screening* sensível e de fácil aplicação prática no ambiente hospitalar e no ambulatório (MALMSTROM et al.,2016; BAUER, 2019).

O presente trabalho utilizou o SARC-F como ferramenta e a força de preensão palmar para avaliar o risco de sarcopenia numa população com características que são comprovados fatores de risco para perda de massa muscular: diabetes e doença renal crônica.

4 METODOLOGIA

Está monografia foi dividida em dois produtos:

PRODUTO 1

4.1. Tipo de Estudo, População e Cálculo amostral

Trata-se de um estudo transversal, observacional, com pacientes diabéticos com Doença Renal Crônica (DRC) em tratamento conservador e hemodiálise, de ambos os sexos, com idade superior aos 18 anos. O cálculo amostral para os indivíduos em tratamento conservador foi realizado com auxílio de calculadora online (site <https://comentto.com/>), a partir do número total de atendimentos nos ambulatórios de nefrologia do HUPAA no período de seis meses referente ao ano anterior ao estudo. Não havendo dados percentuais do número de diabéticos nesta população, o grupo de pesquisa optou por utilizar os dados apresentados no último censo brasileiro publicado entre os anos de 2009 e 2018, pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (NEVES, 2020), que encontrou um percentual de 31% de diabéticos entre os indivíduos em hemodiálise. Assim, foram consideradas 372 pessoas diabéticas para utilização no cálculo amostral e, utilizando-se um erro amostral de 10%, com IC 90%, sendo a amostra calculada de 39 pacientes.

Para o grupo em tratamento renal substitutivo (hemodiálise) foram incluídos indivíduos atendidos nos serviços de hemodiálise do Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR) e Hospital do Coração (HCOR) e do Hospital Veredas. Uma amostra de 319 pacientes foi calculada a partir do número de pacientes atendidos por mês nos serviços de diálise supracitados, sendo que destes 98 eram diabéticos e somente 32 foram selecionados pelos critérios de inclusão. A amostra final foi de 28 pacientes em hemodiálise, conforme explicado no fluxograma de distribuição dos grupos (Fluxograma 1).

O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), cujo número do parecer é 4.834.780 e **CAAE:** 39943920.4.0000.5013

4.2. Local de realização do estudo:

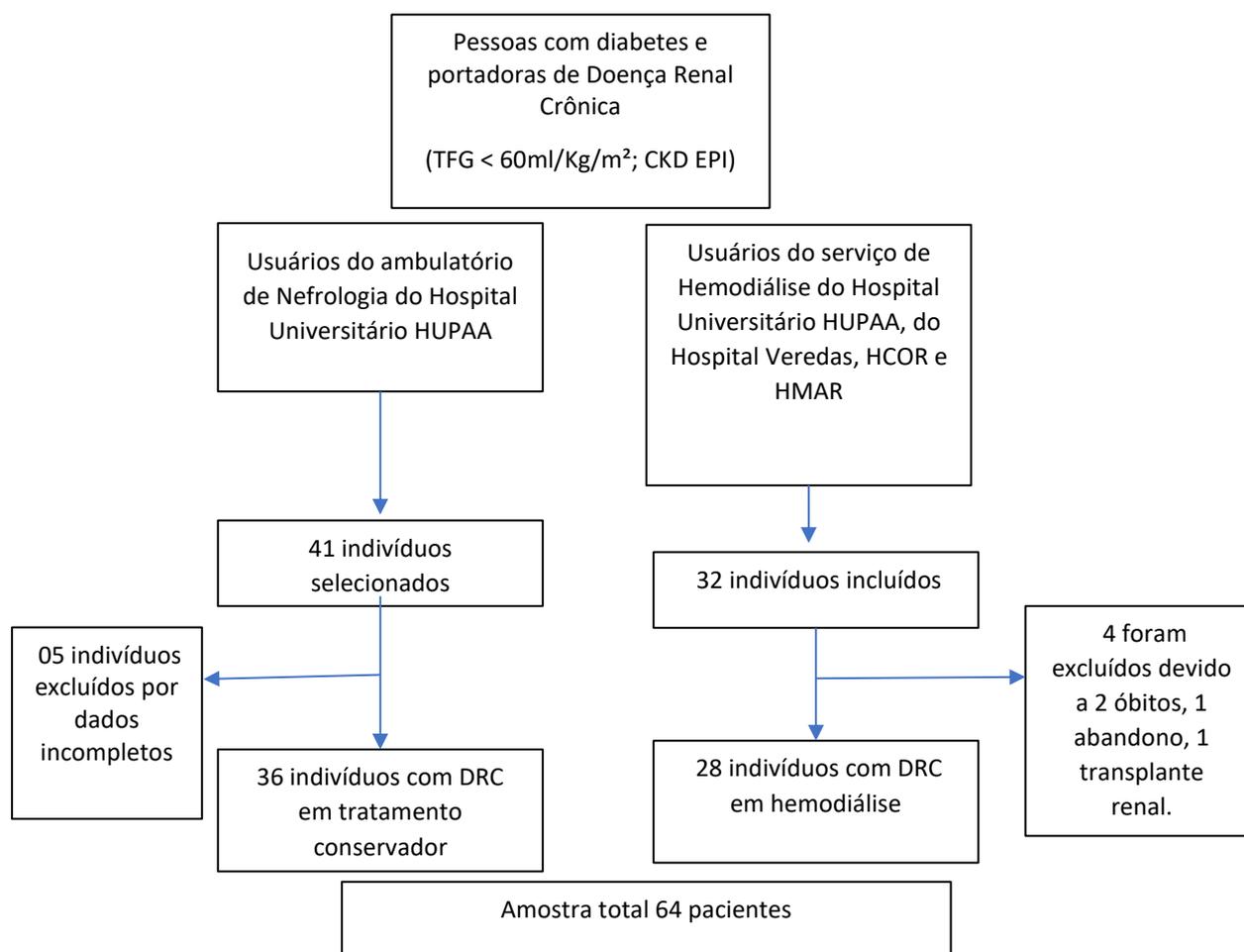
Centro Integrado de Nefrologia (CIN) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). Serviços de hemodiálise do Hospital Veredas, Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR) e Hospital do Coração (HCor).

4.3. Grupos de estudo e Alocação na pesquisa:

O estudo foi realizado durante o período do mês de janeiro a julho de 2021. Os pacientes foram divididos de acordo com o tratamento para DRC em grupo conservador (TFG < 60mL/min/1,73m²) e grupo hemodiálise, ambos com diagnóstico associado de diabetes. A divisão também foi feita em relação ao risco de sarcopenia, de acordo com os valores de SARC-F em baixo risco e alto risco (se o somatório fosse maior ou igual a 4 pontos.)

Foram excluídos do estudo pacientes 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 e transplantados renais.

O procedimento para alocação dos sujeitos no estudo foi realizado da seguinte maneira: para os pacientes do grupo DRC conservador, a porta de entrada do paciente na pesquisa ocorreu pelo ambulatório médico para tratamento conservador do CIN e; para os pacientes do grupo HD, o local de coleta foram os serviços de hemodiálise do Hospital Veredas, do Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR) e do Hospital do Coração (HCor). Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados e convidados para a pesquisa. Na oportunidade, foi apresentado o projeto ao paciente, bem como os protocolos bioéticos de sua proteção, culminando na adesão através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



Fluxograma 1. Distribuição dos grupos do estudo

4.4 Procedimentos

O pesquisador coletou dados no prontuário ou através de questionário padronizado pelo grupo. Os dados bioquímicos séricos dos últimos três meses foram obtidos também em prontuário (ou, na ausência destes neste período, solicitados): hemograma completo, uréia, creatinina, glicemia de jejum, ferritina, sódio, potássio, cálcio e paratormônio (valores e referências descritos no protocolo em anexo). Para os pacientes em hemodiálise a glicemia verificada foi a glicemia no momento da diálise.

Posteriormente, foi feito contato telefônico para convite para realização da segunda etapa, quando se coletou amostra de sangue para realização de mensuração de marcadores

inflamatórios e o risco de sarcopenia foi avaliado por meio da aplicação do questionário SARC-F. Além disso foi feito o teste de força de preensão palmar e a avaliação antropométrica.

4.4.1- Avaliação do risco de sarcopenia

O questionário que compõe o SARC -F consiste em 5 perguntas que avaliam a força (S de *Strength*), assistência para andar (A de *Assistance walking*), necessidade de auxílio para levantar-se da cadeira (R de *Rising from a chair*), subir escadas (C de *Climbing Stairs*) e histórico de quedas (F de *Falls*). O ponto de corte utilizado para a presença de risco de sarcopenia é a pontuação final > 4 pontos, como preditor de maior risco de acordo com o estudo de validação feito por MALMSTROM em 2016. A pontuação para cada pergunta vai de 0 a 3 pontos, sendo 0 (ausência de alterações) até 3 (incapacidade de realizar a ação); o somatório total é de 10 pontos e a pontuação final maior ou igual a 4 sugere risco de sarcopenia (NISHIKAWA, 2021). Quando se acrescenta a medida da circunferência da panturrilha, o score calculado é o SARC P, sendo feito um somatório de 10 pontos para o SARC F quando a medida da panturrilha é menor que 34 cm em homens e menor que 33 cm em mulheres. O somatório final do SARC P varia de 0 a 20 pontos.

4.4.2- Avaliação antropométrica

Para a aferição do peso atual foi utilizada uma balança digital com capacidade máxima para 150Kg e para a estatura foi utilizado o estadiômetro portátil com capacidade de 200 cm, ambos segundo a metodologia indicada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2004). Naqueles pacientes sem condições de ficar de pé para aferição da estatura, se utilizou a estimativa de altura por meio da altura do joelho que foi verificada com o auxílio de um paquímetro antropométrico com sensibilidade de 1mm e capacidade máxima de 90 cm. O sujeito foi mantido com o joelho flexionado formando um ângulo de 90° e em seguida foi aplicada a equação preditiva de Chumlea et al. Após a obtenção do peso e da estatura, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) por meio da razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado (kg/m^2). A avaliação antropométrica incluiu o cálculo do IMC e a circunferência da panturrilha (CP). O IMC, calculado a partir do peso dividido pela altura ao quadrado (kg/m^2), foi classificado em desnutrição ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutrofia ($\geq 18,5$ a $< 25\text{kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (≥ 25 a $< 30\text{kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$), com base nas referências da World Health Organization (WHO). Para idosos, foi utilizada a mesma classificação de IMC que para adultos. Sobrepeso e obesidade

foram agrupados numa só categoria de excesso de peso, quando feita a classificação de IMC. A CP, como medida que proporciona uma avaliação mais sensível de massa muscular, foi realizada na maior circunferência da panturrilha entre o tornozelo e o joelho, com fita métrica inextensível e flexível, sem comprimir a fita, em posição perpendicular em relação à panturrilha. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995), em pacientes idosos os valores menores que 31 cm indicam perda de massa muscular.

4.4.3- *Mensuração da força muscular estática*

A força muscular estática foi avaliada por meio do **teste de preensão palmar** (dinamometria). No teste foi utilizado um dinamômetro hidráulico da marca SAEHAN®, modelo SH5001. A aferição foi feita 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 teve que impor 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 ou do preparo para este (para pacientes em tratamento conservador que já possuem fístula). O teste foi realizado três vezes em cada braço, respeitando um intervalo de 30 segundos entre cada repetição. O maior valor obtido foi considerado e as referências dos resultados tomará como base os apontados por Massy-Westropp e colaboradores (2004). O grupo Europeu no consenso de 2019, recomenda usar o ponto de corte do teste de preensão palmar como sendo baixa força muscular se valores < 16kg para mulheres e < 27 kg para homens.

4.4.4- *Análise dos marcadores de inflamação*

As amostras de sangue para realização dos ensaios bioquímicos (mediadores inflamatórios) são mantidas em caixa térmica com gelo, imediatamente encaminhadas ao Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO/UFAL), onde foram centrifugadas (4.000 rpm/10 min a 4°C) e armazenadas no biofreezer da Faculdade de Nutrição a -80°C até o momento das análises.

Os marcadores inflamatórios interleucina 1 (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) foram mensurados no Laboratório de Biologia Celular (LBC/ UFAL por meio um painel de resposta de antivírus humano LEGENDplex™ (13-plex-cat.740390, Lote B310340, BioLegend, UK), para IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, seguindo as instruções do fabricante. Os resultados foram adquiridos em um FACS Canto II® (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA), utilizando o software FACS DIVA (BD Biosciences). Os resultados foram analisados com o software Legendplex v.8.0 (BioLegend) e aqui apresentados em pg/mL. Todas as amostras de sangue recolhidas para o âmbito desta pesquisa foram descartadas após a realização das devidas avaliações. O descarte foi feito em ambiente específico do Hospital Professor Alberto Antunes (HUPAA) da UFAL

4.4. 5-Análise estatística

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® e as análises foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS, adotando um nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). O nível de significância considerado foi 5%. Os testes de amostras independentes aplicados à análise foram: para variáveis contínuas, o teste-t de student e o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney em caso de violação do pressuposto de normalidade e, para variáveis categóricas, o teste Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher. Para fins de checagem de normalidade, foram utilizados Q-Q plots e o teste de Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância foi analisada a partir do teste de Lavene. Parte das análises aqui relatadas foram realizadas com auxílio do software JASP (JASP Team, 2022).

PRODUTO 2

Metodologia

O produto 2 é uma revisão narrativa intitulada “**COVID-19 na obesidade, diabetes e doença renal crônica: vias metabólicas, hiperinflamação e reabilitação física**”; feita a partir de uma pesquisa ampla de artigos usando as seguintes palavras chaves: diabetes mellitus, doença renal crônica, COVID- 19, inflamação, obesidade. O artigo foi escrito por meio de uma revisão da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e eletrônicas, seguindo da

elaboração de um texto contendo uma introdução, desenvolvimento (dividido em tópicos definidos pelos autores), uma conclusão e as referências; além de interpretação e análise crítica dos autores.

O artigo escrito foi publicado na revista *Brazilian Journal of Development* e a referência para a consulta do artigo é : *Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.7, p. 67591-67615 jul. 2021. DOI:10.34117/bjdv7n7-167.*

O artigo segue na íntegra como produto 2.

5. PRODUTOS:

Produto 1

Artigo original submetido na revista *Archives of Endocrinology and Metabolism*, ISSN 2359-3997 – printed e ISSN 2359-4292 – on line, Qualis B1

Título: Risco de sarcopenia, inflamação e força muscular em pacientes diabéticos com DRC

Autores: Lívia Maria Borges Amaral Tenório, Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira, Juliana Célia de Farias Santos

Resumo: INTRODUÇÃO: A doença renal diabética pode ser uma complicação grave do diabetes e os pacientes com doença renal diabética fazem parte do grupo de risco onde o processo inflamatório pode ocorrer de maneira exacerbada com elevação das citocinas inflamatórias associadas à sarcopenia. **OBJETIVO:** Investigar o risco de sarcopenia, a força muscular e o perfil inflamatório em pacientes diabéticos com doença renal crônica em tratamento conservador e hemodiálise. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Este estudo foi realizado em duas etapas: a primeira observacional, retrospectiva, por meio de coleta de dados de prontuários médicos. A segunda parte foi a coleta de amostra de sangue para a avaliação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), triagem de sarcopenia por meio da aplicação do questionário SARC- F, avaliação antropométrica e avaliação da força de preensão palmar. A análise foi feita a partir da divisão em grupos de acordo com o tratamento: conservador e hemodiálise e de acordo com o risco de sarcopenia: baixo risco e risco elevado de sarcopenia. Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® e as análises realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS, com um nível de confiança de 95% ($p < 0.05$) e do programa JASP Versão 0.16.1. **Resultados:**

O grupo total foi de 64 indivíduos, com idade média de 64 anos, sendo 54% de homens e média de IMC de 30,79 Kg/m². Os resultados mostraram risco de sarcopenia nos dois grupos com frequência de 44% e 37% respectivamente. Para o grupo de tratamento conservador, foi feita a associação das variáveis com o risco de sarcopenia e observou-se maiores níveis de IL-1 β no grupo sem risco de sarcopenia; enquanto para leucócitos e glicemia foram encontrados maiores valores para o grupo com risco de sarcopenia ($p < 0,05$). Os marcadores inflamatórios IL-6 e IL-8 foram maiores nos grupos com risco de sarcopenia em HD do que em tratamento conservador ($p < 0,05$). Níveis séricos de hematócrito e hemoglobina e panturrilha esquerda foram menores nos pacientes em risco de sarcopenia em hemodiálise ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** Neste estudo houve prevalência de idosos, com obesidade, diabetes e doença renal crônica sem diferença de risco de sarcopenia para os que estavam em tratamento conservador ou dialítico. O perfil bioquímico e inflamatório diferiu entre o grupo em tratamento conservador em risco de sarcopenia (menor atividade inflamatória, hiperglicemia e leucocitose) e no grupo dialítico houve maior atividade inflamatória.

Palavras-chave: Diabetes, doença renal crônica, inflamação, sarcopenia

Introdução

Sarcopenia é a perda de massa muscular com consequente redução da funcionalidade locomotora, estando bastante associada ao envelhecimento, de acordo com trabalhos mais recentes¹. Vários fatores, além da idade, estão associados ao maior risco de desenvolver sarcopenia, entre eles a obesidade, o diabetes e a doença renal crônica^{2,3}. O diagnóstico de sarcopenia associado a obesidade perpassa pela ocorrência de aumento do tecido adiposo e redução de massa magra, numa confluência entre os fenótipos dessas condições⁴.

A doença renal crônica pode ser uma complicação do diabetes mellitus e pode trazer como repercussão clínica a perda de massa muscular; sendo que diversos aspectos devem ser avaliados nessa situação, como os hábitos de vida, o sedentarismo, a presença de biomarcadores, a funcionalidade e a presença de maior morbidade nos indivíduos acometidos⁵. A DRC pode evoluir para diversos estágios classificados de acordo com redução da taxa de filtração glomerular e presença de albuminúria; segundo as diretrizes da KDIGO, 2021⁶. Nos estágios mais avançados, a queda da taxa de filtração glomerular (TGF) para níveis menores do que 15 ml/Kg/ m² indica a diálise, que pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada, com elevação

de proteínas de fase aguda; além de citocinas pró inflamatórias, principalmente as interleucinas: IL-6, IL-1 e TNF- α ⁷.

Como foi dito, entre as repercussões sistêmicas da DRC estão a perda de massa muscular e sarcopenia. Nesses casos, o uso de ferramentas de triagem auxilia no melhor manejo clínico, tornando possível intervenções sobre os fatores de risco modificáveis, como o estilo de vida e a prática de exercícios físicos⁸. Dentre as ferramentas de avaliação de risco está o questionário SARC-F, composto de 5 perguntas, com boa especificidade, que permite identificar a sarcopenia através da pesquisa de sintomas clínicos⁹⁻¹¹. A partir daí, o nosso trabalho tem como enfoque avaliar a associação do risco de sarcopenia, força muscular e o perfil inflamatório em pessoas com diabetes e doença renal crônica.

Metodologia

Tipo de Estudo, População e Cálculo amostral

O trabalho consiste em um estudo transversal, observacional, com pacientes diabéticos de diabetes e Doença Renal Crônica (DRC); de ambos os sexos, com idade superior aos 18 anos. Os pacientes foram divididos de acordo com o tratamento para DRC em grupo conservador (TFG < 60mL/min/1,73m²) e grupo hemodiálise (HD). O cálculo amostral para os pacientes em tratamento conservador foi realizado com auxílio de calculadora online (site <https://comentto.com/>), a partir do número total de pacientes atendidos nos ambulatórios de nefrologia do HUPAA no período de seis meses referente ao ano anterior ao estudo. Não havendo dados percentuais do número de diabéticos nesta população, o grupo de pesquisa optou por utilizar os dados apresentados no último censo brasileiro, publicado entre os anos de 2009 e 2018, pela Sociedade Brasileira de Nefrologia¹², que encontrou um percentual de 31% de diabéticos entre os indivíduos em hemodiálise. Assim, consideraram-se 372 pessoas diabéticas para utilização no cálculo amostral e, utilizando-se um erro amostral de 10%, com IC 90%, nossa amostra calculada foi de 39, sendo então definidos 40 pacientes pela equipe de pesquisa.

Para o grupo em tratamento renal substitutivo (hemodiálise) foram incluídos indivíduos atendidos nos serviços de hemodiálise do Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR e HCOR) e do Hospital Veredas. A amostra foi calculada a partir do número de pacientes atendidos por mês nos serviços de diálise supracitados, sendo um total de 319 pacientes, destes 98 eram diabéticos e somente 32 foram selecionados pelos critérios de inclusão. A amostra final foi de

28 pacientes em hemodiálise, conforme explicado no fluxograma de distribuição dos grupos (Fluxograma 1).

O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), cujo número do parecer é 4.834.780.

Local de realização do estudo:

Centro Integrado de Nefrologia (CIN) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). Serviços de hemodiálise do Hospital Veredas, do Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR) e do Hospital do Coração (HCor).

Grupos de estudo e Alocação na pesquisa:

O estudo foi realizado durante o período do mês de janeiro a julho de 2021. Os pacientes foram divididos de acordo com o tratamento para DRC em grupo conservador (TFG < 60mL/min/1,73m²) e grupo hemodiálise (HD), ambos com diagnóstico associado de diabetes. A divisão de acordo com o risco de sarcopenia em baixo e alto risco, usando o ponto de corte do somatório de pontos do SARC -F.

Foram excluídos do estudo pacientes 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 e os transplantados renais.

O procedimento para alocação dos sujeitos no estudo foi realizado da seguinte maneira: para os pacientes do grupo DRC, a porta de entrada do paciente na pesquisa ocorreu pelo ambulatório médico para tratamento conservador do CIN e; para os pacientes do grupo HD, o local de coleta foram os serviços de hemodiálise do Hospital Veredas, do Hospital Memorial Arthur Ramos (HMAR) e do Hospital do Coração (HCor). Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados e convidados para a pesquisa. Na oportunidade, foi apresentado o projeto ao paciente, bem como os protocolos bioéticos de sua proteção, culminando na adesão através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O pesquisador coletou dados no prontuário ou através de questionário padronizado pelo grupo. Os dados bioquímicos séricos dos últimos três meses foram obtidos também em prontuário (ou, na ausência destes neste período, solicitados): hemograma completo, ureia, creatinina, glicemia de jejum, ferritina, sódio, potássio, cálcio e paratormônio (valores e referências descritos no protocolo em anexo). Para os pacientes em hemodiálise a glicemia verificada foi a glicemia no momento da diálise (glicemia aleatória).

Posteriormente, foi feito contato telefônico para convite para realização da segunda etapa, quando se coletou amostra de sangue para realização de mensuração de marcadores inflamatórios e o risco de sarcopenia foi avaliado por meio da aplicação do questionário SARC-F, além disso realizou-se o teste de preensão palmar e a avaliação antropométrica.

Avaliação antropométrica

Para a aferição do peso atual foi utilizada uma balança digital com capacidade máxima para 150Kg e para a estatura, foi utilizado o estadiômetro portátil com capacidade de 200 cm, ambos segundo a metodologia indicada pelo Ministério da Saúde¹³. Naqueles pacientes sem condições de ficar de pé para aferição da estatura, utilizou-se a estimativa de altura por meio da altura do joelho que foi verificada com o auxílio de um paquímetro antropométrico com sensibilidade de 1mm e capacidade máxima de 90 cm. O sujeito foi mantido com o joelho flexionado formando um ângulo de 90° e em seguida foi aplicada a equação preditiva de Chumlea et al. Após a obtenção do peso e da estatura, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) por meio da razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado (kg/m^2). A avaliação antropométrica incluiu o cálculo do IMC e a circunferência da panturrilha (CP). O IMC, calculado a partir do peso dividido pela altura ao quadrado (kg/m^2), foi classificado em desnutrição ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutrofia ($\geq 18,5$ a $< 25\text{kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (≥ 25 a $< 30\text{kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$), usando as referências da *World Health Organization* (WHO). Para idosos, utilizou-se a mesma classificação de IMC que para adultos. Sobrepeso e obesidade foram agrupados numa só categoria de excesso de peso, quando feita a classificação de IMC. A CP, como medida que proporciona uma avaliação mais sensível de massa muscular, foi realizada na maior circunferência da panturrilha entre o tornozelo e o joelho, com fita métrica inextensível e flexível, sem comprimir a fita, em posição perpendicular em relação à panturrilha. De acordo com a Organização Mundial de Saúde¹⁵, valores menores que 31 cm indicam perda de massa muscular.

Análises dos marcadores de inflamação

As amostras de sangue para realização dos ensaios bioquímicos (mediadores inflamatórios) são mantidas em caixa térmica com gelo, imediatamente encaminhadas ao Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO/UFAL), onde foram centrifugadas

(4.000 rpm/10 min a 4°C) e armazenadas no biofreezer da Faculdade de Nutrição a -80°C até o momento das análises.

Os marcadores inflamatórios IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α serão mensurados no Laboratório de Biologia Celular (LBC/ UFAL por meio do ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) multiplex (Millipore®, Merck KgaA, Darmstadt, Alemanha). 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

Avaliação do risco de sarcopenia

O questionário que compõe o SARC -F consiste em 5 perguntas que avaliam a força (S de *Strength*), assistência para andar (A de *Assistance walking*), necessidade de auxílio para levantar-se da cadeira (R de *Rising from a chair*), subir escadas (C de *Climbing Stairs*) e histórico de quedas (F de *Falls*). O ponto de corte utilizado para a presença de risco de sarcopenia é a pontuação final > 4 pontos, como preditor de maior risco de acordo com o estudo de validação feito por MALMSTROM em 2016. A pontuação para cada pergunta vai de 0 a 3 pontos, sendo 0 (ausência de alterações) até 3 (incapacidade de realizar a ação); o somatório total é de 10 pontos e a pontuação final maior ou igual a 4 sugere risco de sarcopenia¹¹. Quando se acrescenta a medida da circunferência da panturrilha, o escore calculado é o SARC P, sendo feito um somatório de 10 pontos para o SARC F quando a medida da panturrilha é menor que 34 cm em homens e menor que 33 cm em mulheres. O somatório final do SARC P varia de 0 a 20 pontos.

Mensuração da força muscular estática

A força muscular estática foi avaliada através do **teste de preensão palmar** (dinamometria). No teste foi utilizado um dinamômetro hidráulico da marca SAEHAN®, modelo SH5001. A aferição foi feita 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 teve que impor 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 ou do preparo para este (para pacientes em tratamento conservador que já possuem fístula). O teste foi realizado três vezes em cada braço,

respeitando um intervalo de 30 segundos entre cada repetição. O maior valor obtido foi considerado e as referências dos resultados tomará como base os apontados por Massy-Westropp e colaboradores (2004). O grupo Europeu no consenso de 2019, recomenda usar o ponto de corte do teste de prensão palmar como sendo baixa força muscular se valores $< 16\text{kg}$ para mulheres e $< 27\text{ kg}$ para homens.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® e as análises foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS, adotando um nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). O nível de significância considerado foi 5%. Os testes de amostras independentes aplicados à análise foram: para variáveis contínuas, o teste-t de student e o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney em caso de violação do pressuposto de normalidade e, para variáveis categóricas, o teste Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher. Para fins de checagem de normalidade, foram utilizados Q-Q plots e o teste de Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância foi analisada a partir do teste de Lavene. Parte das análises aqui relatadas foram realizadas com auxílio do software JASP¹⁷.

Resultados:

Os indivíduos foram divididos em grupos de acordo com o tipo de tratamento para a doença renal: grupo conservador (DRC) e grupo hemodiálise (HD); conforme descrito no fluxograma 1. A idade média da população do estudo foi de $64,57 \pm 9,02$ anos e o percentual de homens e mulheres foi de 54% e 45,90%; respectivamente. A tabela 1 mostra os dados gerais da população estudada.

No grupo DRC, 44% dos casos tiveram risco de sarcopenia, ou seja, $\text{SARC-F} \geq 4$. Neste grupo, os indivíduos do sexo feminino tiveram 4,68 mais chances de ter risco de sarcopenia (Odds ratios de 4,68; IC 95% 1,04-21,04). No grupo HD, 37% tinham risco de sarcopenia.

O valor de IMC para o grupo total teve uma média de IMC de $30,79 \pm 5,37\text{ kg/m}^2$; classificando o grupo como obeso grau I (conforme a classificação de obesidade da OMS) na amostra analisada.

Na tabela 2, a análise foi feita dividindo-se o grupo de acordo com o risco de sarcopenia em alto e baixo risco, para os grupos DRC ou HD, separadamente, baseados nos valores do SARC-F. A análise mostrou significância estatística em relação ao valor dos leucócitos (Figura 1) e glicemia, que foi maior nos indivíduos DRC com $SARC-F \geq 4$ ($p=0,011$ e $p=0,003$, para ambos) do que para os indivíduos em DRC $SARC-F < 4$. Para os níveis de IL-1 β (figura 2), os maiores valores foram encontrados no grupo conservador sem risco de sarcopenia ($p=0,029$). Para a análise entre os grupos em HD não ocorreram diferenças estatísticas.

Na tabela 3, a análise relacionou os grupos DRC e HD com risco de sarcopenia e mostrou valores de hemoglobina e hematócrito menores no grupo HD com $SARC-F \geq 4$ ($p=0,002$ e $p=0,001$, respectivamente).

Para força muscular mensurada a partir da dinamometria, a média do grupo para o braço direito foi de $22,84 \pm 2,97$ e para o braço esquerdo foi de $22,46 \pm 2,83$ (Tabela 1). Ao se separar por sexo (dados não apresentados em tabelas), os homens e mulheres no grupo DRC apresentaram médias de força de 31,61 e 22,86, respectivamente. Enquanto aqueles em HD, 22,24 e 15,50. Para a análise de associação sem distinção de sexo não ocorreu diferença estatística.

Em relação às citocinas, foi encontrada diferença estatística entre os níveis de IL-6 e IL-8 ($p=0,047$ e $p=0,007$, respectivamente) no grupo HD; ver a tabela 4. A análise verificou o tamanho do efeito desta associação e encontrou que os valores de IL-6 foram maiores no grupo de HD com 3,40 mais chances do que no grupo conservador (IC95% 0,12- $+\infty$, $p=0,024$); assim como os valores de IL-8 foram maiores no grupo HD com 7,66 mais chances de ser elevada do que no grupo conservador (IC95% 0,35- $+\infty$, $p=0,003$).

A medida da panturrilha esquerda foi maior no grupo conservador com risco de sarcopenia do que no grupo HD ($p < 0,021$). Não houve diferença significativa com relação a dinamometria e os valores de panturrilha direita entre os grupos analisados ($p > 0,05$).

Discussão:

A população avaliada neste estudo foi predominantemente de pessoas idosas e com obesidade; um perfil que esteve associado a um risco de sarcopenia elevado, independentemente de estarem ou não em tratamento dialítico. Estudos mostram que as pessoas idosas estão em maior risco de quedas, hospitalizações e morte, devido a perda de massa muscular, maior perda da mobilidade e fraqueza muscular relacionados ao envelhecimento¹⁸. A obesidade também é

um fator de risco isolado para a sarcopenia e a condição de obesidade sarcopênica está relacionada à maior morbimortalidade, devendo ser prioridade o seu diagnóstico e manejo clínico¹⁹. A presença de diabetes nos sujeitos estudados é um fator de risco para a sarcopenia, como descrito na literatura^{3,20}.

A doença renal crônica também está relacionada à perda de massa muscular, sendo maior o risco em indivíduos que necessitam de hemodiálise. Na nossa casuística, o número elevado de sujeitos com risco de sarcopenia nos dois grupos demonstra a necessidade de investigação nesse perfil clínico. Esse fato foi demonstrado em uma coorte realizada em 230 pacientes atendidos em um serviço de nefrologia na cidade de Xangai, na China; no período de março a novembro de 2019. Entre os participantes a prevalência de sarcopenia foi de 5,7% entre o grupo de DRC não dialítico e 31,2% nos sujeitos que faziam hemodiálise. Esse estudo avaliou a validade do SARC-F como ferramenta de avaliação de risco de sarcopenia e encontrou uma especificidade elevada de 98% e 89,5% entre os indivíduos com DRC em tratamento conservador e em hemodiálise, respectivamente²¹.

Em relação a obesidade e sarcopenia em pacientes com DRC diabética, uma coorte retrospectiva, avaliou a associação de diabetes com mortalidade em 308 pessoas submetidas a hemodiálise que foram divididas em grupos de acordo com a presença de obesidade, sarcopenia e obesidade sarcopênica. A obesidade sarcopênica foi prevalente entre o grupo de hemodiálise e o diabetes esteve associado a obesidade sarcopênica de forma significativa e independente, além de estar significativamente associado a todas as causas de mortalidade independente do fenótipo de obesidade, sarcopenia ou obesidade sarcopênica²². Nosso estudo não avaliou de forma direta essa associação, porém na população estudada a obesidade foi frequente e o risco de sarcopenia foi elevado em todos os grupos. Esse achado mostra que é necessária maior investigação para o diagnóstico de sarcopenia e risco de mortalidade na DRC em pessoas com obesidade.

Outro achado, foi a redução da massa muscular na população avaliada pela circunferência da panturrilha, parâmetro recomendado pela OMS para avaliar perda muscular em pessoas com DRC. Pode-se observar que, para os indivíduos em HD que podem apresentar retenção hídrica, mesmo aferindo a medida após a HD, a menor circunferência foi mantida no subgrupo de risco em relação àqueles em tratamento conservador, demonstrando a importância dessa variável a triagem de risco

De acordo com a literatura, a circunferência da panturrilha pode ser uma medida importante, de baixo custo e não invasiva, para avaliar o estado nutricional. Essa informação foi demonstrada em um estudo transversal, retrospectivo, em 548 idosos internados em uma enfermaria geriátrica entre 2013 e 2014. No grupo que tinha circunferência de panturrilha menor

que 31, foi observado o tempo de internamento mais prolongado ($p=0,028$) e mais óbitos ($p=0,001$), além de maior risco nutricional²³.

O parâmetro da força de preensão palmar pode ser utilizado para avaliar o estado nutricional em indivíduos com DRC em diálise; como foi visto em estudo transversal com 238 pessoas em centros de hemodiálise na cidade de Curitiba²⁴. Este trabalho avaliou o escore MIS (Malnutrition Inflammation Score) e inflamação com a preensão palmar e encontrou correlação positiva entre os dois parâmetros. Em nosso estudo, os indivíduos em HD apresentaram valores médios para força abaixo dos pontos de corte, apesar da triagem de risco de sarcopenia ter sido elevada para toda a população estudada. A limitação encontrada neste aspecto, foi devido ao número reduzido da amostra do grupo conservador, mesmo assim fica claro a importância da mensuração da força na avaliação da diminuição da capacidade de saúde geral do indivíduo.

Além das alterações de composição corporal características desta população, outros achados importantes foram os valores da bioquímica. A anemia, que é frequente na doença renal crônica, foi um dado presente na nossa amostra. Estudos evidenciam que a deficiência de ferro e anemia da DRC está associada a maior morbidade e mortalidade²⁵ e, portanto, deve ser avaliada. A anemia relacionada a doença renal segue um mecanismo fisiopatológico também presente em outras doenças crônicas envolvendo ativação de monócitos e linfócitos T, que com ação de interleucinas inflamatórias (IL-6 e IL-10, IL-1, TNF alfa e Interferon Gama); induz resposta imune mediada²⁶.

Quando se faz a análise comparativa entre os dois grupos levando em consideração o risco de sarcopenia, a inflamação esteve mais presente no grupo HD. Os valores das citocinas IL-6 e IL-8, estiveram mais elevados no grupo hemodiálise, com significância estatística. Mantém-se então a informação de que o grupo de HD com perda grave da função renal possui maior inflamação do que o grupo de tratamento conservador. Como já é reconhecido, indivíduos em terapia renal substitutiva são inflamados devido à dificuldade de eliminação das toxinas urêmicas ligadas fortemente à albumina que ativam a formação de espécies reativas de oxigênio e recrutamento de citocinas e células de inflamação²⁷. Apesar de alguns dados da literatura terem mostrado que pacientes submetidos a hemodiálise, quando têm níveis de uremia reduzidos, apresentam consequente melhora da inflamação e aumento da massa muscular²⁸; na maioria das vezes, o que se observa é que nesta população, os níveis de ureia e creatinina de um indivíduo em HD, não serão mais os mesmos como em um sujeito em tratamento conservador. Desta forma, todas as alterações na bioquímica sérica apresentadas como maiores para o grupo HD, já eram esperadas.

Nesta mesma linha de raciocínio, deve-se entender que a inflamação também vai estar mais elevada neste grupo, e isto o trabalho foi capaz de confirmar na associação entre os subgrupos com risco de sarcopenia DRC e HD.

Outra observação importante do estudo foi o nível mais elevado de interleucina 1 β observado na análise isolada da associação entre o grupo conservador com e sem risco de sarcopenia. Os pacientes com risco de sarcopenia, tinham níveis maiores de IL-1 β , uma interleucina que está elevada durante processo de injúria renal sendo responsável pela ativação de células endoteliais e recrutamento de neutrófilos na resposta imune de fase aguda da inflamação²⁹.

A inflamação tem uma participação importante nos mecanismos de lesão renal presentes em várias doenças, como por exemplo no diabetes. Pessoas com diabetes têm 50% mais chances de injúria renal do que em não diabéticos³⁰. Anagnostis e colaboradores, em 2020, avaliou a associação entre sarcopenia e diabetes e encontrou que os pacientes com diabetes têm maiores chances de sarcopenia do que os indivíduos euglicêmicos (n = 15 estudos, OR 1.55, 95% CI 1.25–1.91, p < 0.001; I2 34.6%). Os critérios usados para definir a sarcopenia foram baseados nos dados dos grupos internacionais de estudos da sarcopenia (siglas EWGSOP, AWGS e FNIH).

A nossa casuística evidenciou que, mais uma vez na análise isolada de sarcopenia no grupo de tratamento conservador, os níveis de glicemia estavam mais elevados nos indivíduos que tinham risco de sarcopenia, sugerindo relação da hiperglicemia com a perda de massa muscular e perda de força. A mesma análise não pôde ser considerada para um grupo em HD porque para este, a glicemia coletada não era de jejum. Kalyani, et al. em 2015; associou o efeito da hiperglicemia com força muscular persistentemente reduzida em grupo de 984 participantes do estudo BLSA - Baltimore Longitudinal Study of Aging, 2003-2011. A persistência da força muscular reduzida foi observada ao longo do tempo do estudo e esteve relacionada à presença de hiperglicemia (usando a hemoglobina glicada como marcador de hiperglicemia crônica), sendo afastado fatores de confusão como dados demográficos, antropométricos, nível de atividade física e a presença de neuropatia diabética. Outro aspecto observado nesta análise, foram os valores de leucócitos que estavam elevados no grupo de pacientes com DRC em tratamento conservador, com risco de sarcopenia. Esse fato pode ser explicado pelo trabalho de Vianna, 2011, que mostra que a lesão renal glomerular persistente leva a um recrutamento de neutrófilos desencadeando a resposta imune e nefrite intersticial.

Pesquisas mostram que a doença renal crônica traz consigo um fenótipo associado a estresse oxidativo, disfunção endotelial e elevação de citocinas e quimiocinas relacionadas com

a sarcopenia²⁷. Ainda no trabalho de Vianna e colaboradores, em 2011, observou-se como a IL-6 elevada foi relacionada a proliferação mesangial e glomerulopatias; o TNF alfa que é uma citocina pró inflamatória quando é inibido causa atenuação da lesão renal e a IL-8, por sua vez, esteve elevada em pessoas com nefrite lúpica em atividade.

Hortegal e colaboradores, em 2020, publicaram um estudo do tipo transversal, feito com 209 pacientes submetidos a hemodiálise mostrando uma elevada prevalência de sarcopenia (29,1%) e de inflamação (50,2%). A sarcopenia foi avaliada pela força de preensão palmar e a medida da massa muscular pela densitometria; já o marcador de inflamação foram os níveis séricos de proteína C reativa. O presente estudo, avaliou a inflamação pelos níveis séricos de interleucinas inflamatórias e os resultados evidenciaram níveis de IL-6 e IL-8 muito mais elevados no grupo em hemodiálise e risco de sarcopenia ($SARC-F \geq 4$); demonstrando também um perfil de inflamação relacionado a essa amostra.

Os achados mostram que os pacientes obesos com diabetes e DRC apresentam um processo inflamatório importante e um risco aumentado de sarcopenia. Os dados demonstram que pessoas com doença renal devem ser submetidas a triagem e diagnóstico de perda de massa muscular desde a fase de lesão renal ainda em tratamento conservador, quando já pode haver sarcopenia e inflamação consideráveis. O trabalho possui uma amostra pequena, porém é relevante se levarmos em consideração que obesidade e diabetes são doenças muito frequentes e que o acometimento renal aumenta as chances de perda de massa muscular e piora da capacidade funcional para o indivíduo com essas condições clínicas. Mais estudos devem ser feitos para esclarecer essas questões.

Conclusão:

Neste trabalho foi encontrado entre as pessoas com diabetes e doença renal crônica uma predominância de perfil de obesidade grau I e risco elevado de sarcopenia, não havendo diferença estatística entre aqueles submetidos ao tratamento conservador e a hemodiálise. No entanto, o perfil inflamatório foi maior no grupo de hemodiálise apesar do procedimento dialítico. O risco de sarcopenia demonstrado pela aplicação do SARC-F, serve de alerta para a necessidade do uso de ferramentas de diagnóstico de sarcopenia na doença renal diabética. Estes achados sinalizam a importância de se realizar estudos com amostragem maior.

Referências:

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: consenso europeu revisado sobre definição e diagnóstico. *Idade Envelhecimento*. **2019**; 48(1):16-31. doi: 10.1093 / envelhecimento / afy169.
2. Ida S et al. Association between Sarcopenia and Renal Function in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Diabetes Res*. **2019**; 2019: 1365189. doi:10.1155/2019/1365189
3. Anagnostis P, Gkekas, NK., Achilla C. et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* **2020**; 107: 453–463. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>
4. De Campos GC, Lourenço RA, Lopes CS. Prevalence of Sarcopenic Obesity and its Association with Functionality, Lifestyle, Biomarkers and Morbidities in Older Adults: the FIBRA-RJ Study of Frailty in Older Brazilian Adults. *Clinics*. **2020**; 30(75): e1814. doi: 10.6061/clinics/2020/e1814. PMID: 33263630; PMCID: PMC7688075.
5. Leitner LM, Wilson RJ, Yan Z, Gödecke A. Reactive Oxygen Species/Nitric Oxide Mediated Inter-Organ Communication in Skeletal Muscle Wasting Diseases. *Antioxid Redox Signal*. **2017**; 26(13): 700-17. doi: 10.1089/ars.2016.6942.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. **2020**; 98(4S):S1-S115. Doi:10.106/j.kint.2020.06.019
7. Chielle, EO, Rigo J. Influência do processo inflamatório na concentração sérica de ferro de pacientes em hemodiálise. *Rev. bras. ciênc. saúde*, **2015**: 35-40.

8. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia na prática diária: avaliação e manejo. *BMC Geriatr.* **2016**; 16(1): 170. doi: 10.1186 / s12877-016-0349-4
9. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* **2016**; 7(1): 28-36. doi:10.1002/jcsm.12048.
10. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging.* **2018**; 22(8): 898-903. doi: 10.1007/s12603-018-1067-8. PMID: 30272090.
11. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, et al. Screening Tools for Sarcopenia. *In Vivo.* **2021**; 35(6): 3001-3009. doi:10.21873/invivo.12595
12. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J. Bras. Nefrol.* **2020**; 42(2): 191-200. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234.
13. Brasil. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2004.
14. Chumlea WM, Cameron GUO, Shumei R, Alex F., Steibaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry1. *J. Am. Diet. Assoc.* **1988**; 88(5): 564–68. ISSN: 0002-8223. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)02009-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)02009-5).
15. World Health Organization. *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee.* World Health Organization, **1995**.

16. Massy-Westropp N, Ranki W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring Grip Strength in Normal Adults: Reference Ranges and a Comparison of Electronic and Hydraulic Instruments. *J. of Hand Surgery*. **2004**; 29(3): 514-9.
17. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients*. **2018**;10(1):69. Published 2018 Jan 11. doi:10.3390/nu10010069
18. Goss-Sampson MA. Statistical Analysis in JASP 0.14: A Guide for Students. JASP. Versao 0.16.1. JASP Team; 2022 [cited 2022 abr 06]. Available from: <https://www.jasp-stats.org/>.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdienerm J, Seeman T, Tracy R et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J. Gerontol: Series A*. **2001**; 56(3): M146–57. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
20. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, Toplak H, Van Gossum A, Yumuk V, Vettor R. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. **2018**; 11(4): 294-305. doi: 10.1159/000490361. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30016792; PMCID: PMC6189532.
21. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care*. **2015**; 38(1): 82-90. doi: 10.2337/dc14-1166.

22. Du W, Chen MDZ, Wang X, Chen X. POS-564 Validity of the SARC-F questionnaire to assess sarcopenia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int. Rep.* **2022**; 7(2): S244. ISSN: 2468-0249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.596>.
23. Ishimura E, Okuno S, Nakatani S, Mori K, Miyawaki J, Okazaki H, Sugie N, Norimine K, Yamakawa K, Tsujimoto Y, Shoji S, Inaba M, Yamakawa T, Emoto M. Significant Association of Diabetes With Mortality of Chronic Hemodialysis Patients, Independent of the Presence of Obesity, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity. *J Ren Nutr.* **2022**; 32(1): 94-101. doi: 10.1053/j.jrn.2021.07.003.
24. Mello FS, Waisberg J, Silva MLN. Calf circumference is associated with the worst clinical outcome in elderly patients. *Geriatr Gerontol Aging*, **2016**; 10: 80-5
25. Sostisso, CF, Olikszechen M, Sato MN, Oliveira MDASC, . Handgrip strength as an instrument for assessing the risk of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, p. 429-436, 2020.
26. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* **2019**; 142(1): 44-50. doi: 10.1159/000496492.
27. Oliveira Júnior WV, Sabino ADP, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica. *Brazi J Nephrol.* **2015**; 37: 255-63.
28. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull.* **2019**; 42(9): 1437-45. doi: 10.1248/bpb. b19-00513.
29. Kosoku A, Ishihara T, Iwai T, Nishide S, Kabei K, Maeda K, Kumada N, Uchida J. The Change in Muscle Mass Among Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplant Proc.* **2022**. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.08.064.

30. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* **2016**; 27(9) :2564-75. doi:10.1681/ASN.2016020177
31. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ. CKD Prognosis Consortium. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* **2015**; 66(4): 602-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338.
32. Vianna HR, Soares, CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACS. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *Braz. J. Nephrol.* **2011**; 33(3): 351-64.
33. Hortegal EVF, Alves JJDA, Santos EJJ, Nunes LCR, Galvão JC, Nunes RF, Lula DA, Carvalho SCR, França AKTDC, Santos EMD, Santos AMD. Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Nutr Hosp.* **2020**; 37(4): 855-62. doi: 10.20960/nh.03068.

TABELAS

Tabela 1. Distribuição de variáveis nos pacientes em HD ou tratamento conservador.

Variáveis	Total N = 64 (Média ± DP)	Grupo DRC N= 36 (Média ± DP)	Grupo HD N = 28 (Média ± DP)	P
Idade	64,57±9,02	65,44±9,18	63,59±8,89	0,827
IMC (Kg/m ²)	30,79±5,37	30,58±6,95	31,04± 2,77	0,820
<i>Valores laboratoriais</i>				
Uréia (mg/dL)	101,59±62,18	55,11±36,15	153,89±39,37	<0,001
Creatinina(mg/dL)	4,68±3,63	1,80±0,67	7,93 ±2,74	<0,001
Glicemia (g/dL)	156,19±86,93	124,02±71,43	192,39±89,55	0,503
Hemoglobina	10,44±3,93	10,05±5,26	10,88±1,31	0,001
Hematócrito	30,43±12,91	28,07±17,02	33,08±4,39	0,002
Leucócitos	7189,66±2233,67	6848±1.845	7488,13±2.516	0,885
Potássio (mEq/L)	4,27±2,12	3,23±2,38	5,44±0,83	0,038
Cálcio (mg/dL)	8,20±4,11	8,36±4,45	8,47±0,80	0,779
Ferritina(ng/mL)	169,19±197,18	102,65±183,73	244,05±187,05	0,910
Paratormônio (pg/mL)	160,24±255,22	54,19±121,38	279,55±310,47	0,611
<i>Medida da panturrilha</i>				
Direita	34,34±3,20	15,70±19,16	26,17 ±15,53	0,168
Esquerda	34,88 ±3,21	15,93±19,41	28,00±13,90	0,021
<i>Questionário de sarcopenia</i>				
SARC F	6,48±5,77	4,31±2,89	4,03±3,02	0,979
SARC P	10,20±6,47	13,00±3,89	8,86±7,14	0,670

Dinamometria

Braço direito	22,84 ± 2,97	11,22 ± 14,78	17,59 ± 10,29	0,154
Braço esquerdo	22,46 ± 2,83	11,16 ± 14,73	16,72 ± 9,53	0,121

Citocinas inflamatórias

IL-6	45,24 ± 146,13	64,585 ± 199,51	23,49 ± 16,93	0,117
IL-8	110,62 ± 119,97	108,53 ± 165,58	112,99 ± 11,87	0,047
TNF alfa	47,20 ± 19,93	50,95 ± 26,02	42,99 ± 7,75	0,007
IL 1β	87,78 ± 27,36	95,82 ± 35,07	78,74 ± 8,36	0,425

Legenda: IMC – índice de massa corporal; DP – Desvio Padrão; SARC-F - formulário de sarcopenia SARC F + panturrilha. *Análise de Distribuição Normal (Shapiro Wilk-Test)

* Comparação entre as Médias entre os Grupos (Mann-Whitney)

Tabela 2. Distribuição de variáveis de acordo com risco de sarcopenia nos grupos HD e tratamento conservador.

Variáveis		Grupo DRC		P	Grupo HD		P
		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia	
Sexo, n (%)	61			0,880			0,825
Feminino		9 (64,29)	5 (35,71)		5 (35,71)	9 (64,29)	
Masculino		5 (27,78)	13 (72,22)		7 (46,67)	8 (53,33)	
Idade, média (D.P)	61	66,07 (8,62)	64,56 (9,68)	0,648	65,25 (10,35)	61,88 (7,30)	0,312
Peso, média (D.P)	61	80,28 (21,33)	78,31 (12,86)	0,748	85,96 (11,64)	53,35 (9,45)	0,512
IMC, mediana (IQR)	61	29,45 (6,55)	27,75 (4,32)	0,425	30,12 (2,86)	30,39 (2,70)	0,624

Variáveis		Grupo DRC		P	Grupo HD		P
		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia	
<i>Hematócrito, média (D.P)</i>	53	38,08 (4,39)	36,86 (6,46)	0,595	31,91 (4,20)	33,57 (4,12)	0,300
<i>HGB, média (D.P)</i>	55	12,67 (1,47)	12,20 (2,23)	0,527	10,66 (1,18)	11,00 (1,35)	0,494
<i>Leucócitos, mediana (IQR)</i>	55	7500,00 (4505,32)	3950,00 (5367,70)	0,011	7574,00 (3309,91)	7195,88 (2023,15)	0,705
<i>Ureia, mediana (IQR)</i>	56	59,00 (28,00)	68,00 (25,00)	0,733	148,63 (41,65)	156,95 (39,97)	0,592
<i>Creatinina, mediana (IQR)</i>	61	1,70 (0,28)	1,93 (0,81)	0,231	8,49 (2,61)	7,81 (3,02)	0,536
<i>Glicemia, mediana (IQR)</i>	57	138,00 (58,00)	101,00 (27,50)	0,003	168,02 (46,19)	205,14 (95,73)	0,226
<i>Potássio, média (D.P)</i>	52	4,83 (0,59)	4,95 (0,73)	0,656	5,25 (0,75)	5,66 (1,04)	0,894
<i>Cálcio, média (D.P)</i>	42	9,26 (0,61)	8,79 (0,61)	0,192	8,48 (1,14)	8,42 (0,57)	0,835
<i>PTH, média (D.P)</i>	34	250,57 (148,32)	260,57 (175,88)	0,940	141,00 (274,65)	190,00 (257,25)	0,790
<i>Ferritina, mediana (IQR)</i>	43	118,70 (121,53)	243,00 (103,35)	0,108	134,80 (134,35)	273 (343,00)	0,325

Variáveis		Grupo DRC		P	Grupo HD		P
		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia		Alto risco de sarcopenia	Baixo risco de sarcopenia	
<i>Dinamometria</i>							
MSD, média (D.P)	43	25,67 (8,82)	27,78 (10,62)	0,694	18,05 (10,53)	21,43 (6,54)	0,357
MSE, mediana (IQR)	43	23,00 (5,75)	30,00 (15,00)	0,723	15,85 (7,99)	20,29 (8,10)	0,155
<i>Panturrilha</i>							
DIREITA, média (D.P)	41	39,08 (6,96)	36,78 (4,44)	0,444	34,57 (3,87)	35,03 (2,26)	0,718
ESQUERDA, mediana (IQR)	41	38,00 (4,25)	35,00 (2,00)	0,306	33,28 (3,86)	35,09 (2,06)	0,129
IL-1 β , mediana (IQR)	61	91,59 (16,53)	102,83 (26,37)	0,029	80,09 (7,47)	76,12 (5,55)	0,177
IL-6, mediana (IQR)	61	15,87 (6,70)	15,31 (5,28)	0,224	17,57 (10,74)	14,93 (3,40)	0,126
IL-8, mediana (IQR)	61	65,39 (61,18)	67,65 (56,95)	0,403	114,93 (10,60)	109,30 (7,51)	0,177
TNF-alfa, mediana (IQR)	61	38,12 (25,84)	38,80 (12,85)	0,555	41,23 (2,43)	40,96 (7,85)	0,790

Notas. n: tamanho da amostra; DP: desvio-padrão; IQR: Intervalo interquartil; n(%): frequência absoluta (percentual); MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo

*Análise de Distribuição Normal (Shapiro Wilk-Test).

* Comparação entre as Médias entre os Grupos (Mann-Whitney). O nível de significância é 0,05.

Tabela 3. Distribuição das variáveis nos grupos de tratamento conservador e hemodíalise.

Variáveis	Grupo Conservador	Grupo Hemodíalise	Valor de p
<i>Variáveis clínicas</i>			
Sexo, n (%); n = 26			0,448
Feminino	9 (64,29)	5 (35,71)	
Masculino	5 (41,67)	7 (58,33)	
Idade, média (D.P); n = 26	66,07 (8,62)	65,25 (10,35)	0,827
IMC, mediana (IQR); n = 26	29,45 (6,55)	30,12 (2,86)	0,820
Hematócrito, média (D.P) ; n = 24	38,08 (4,39)	31,91 (4,20)	0,002
HGB, média (D.P) ; n = 25	12,67 (1,47)	10,66 (1,18)	0,001
Leucócitos, mediana (IQR); n = 24	7500,00 (4505,32)	6600,00 (4500,00)	0,885
Ureia, mediana (IQR); n = 24	59,00 (28,00)	148,60 (56,13)	<0,001
Creatinina Mediana (IQR); n = 26	1,70 (0,28)	7,50 (3,73)	<0,001
Glicemia, mediana (IQR); n = 25	138,00 (58,00)	165,13 (55,18)	0,503
Potássio, mediana (IQR); n = 24	4,75 (0,84)	5,25 (0,75)	0,038
Cálcio, mediana (IQR); n = 18	9,33 (0,92)	8,58 (0,93)	0,779
PTH, média (D.P.); n = 14	250,57 (148,32)	198,19 (152,90)	0,611
Ferritina, mediana (IQR); n = 20	118,70 (121,53)	134,80 (134,35)	0,910
<i>Dinamometria</i>			
MSD, média (DP); n=17	25,67 (8,82)	18,05 (10,53)	0,154
MSE, mediana (IQR); n = 18	23,00 (5,75)	15,75 (13,53)	0,121
<i>Panturrilha</i>			
DIREITA, média (D.P) ; n = 13	39,08 (6,96)	34,57 (3,87)	0,168
ESQUERDA, mediana (IQR); n = 15	38,00 (4,25)	32,50 (3,50)	0,021
<i>Questionário de sarcopenia</i>			
SCAR F, mediana (IQR); n = 26	7,00 (2,00)	7,00 (2,50)	0,979
SCAR P, mediana (IQR); n = 18	16,00 (0,75)	17,00 (5,50)	0,670

Notas. n: tamanho da amostra; DP: desvio-padrão; IQR: Intervalo interquartil; n(%): frequência absoluta (percentual); MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo. *Análise de Distribuição Normal (Shapiro Wilk-Test). * Comparação entre as Médias entre os Grupos (Mann-Whitney). O nível de significância é 0,05.

Tabela 4. Valores das citocinas inflamatórias nos grupos de tratamento conservador e hemodiálise

<i>Citocinas inflamatórias</i>	Grupo conservador	Grupo hemodiálise	p
IL-1 β , <i>mediana</i> (<i>IQR</i>); <i>n</i> = 26	91,59 (16,53)	80,09 (7,74)	0,117
IL-6, <i>mediana</i> (<i>IQR</i>); <i>n</i> = 26	15,87 (6,70)	17,57 (10,74)	0,047
IL-8, <i>mediana</i> (<i>IQR</i>); <i>n</i> = 26	65,39 (61,18)	114,96 (10,60)	0,007
TNF-alfa, <i>mediana</i> (<i>IQR</i>); <i>n</i> = 26	38,12 (25,84)	41,23 (2,43)	0,425

*Notas. n: tamanho da amostra; DP: desvio-padrão; IQR: Intervalo interquartil; n(%): frequência absoluta (percentual); MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo. *Análise de Distribuição Normal (Shapiro Wilk-Test). * Comparação entre as Médias entre os Grupos (Mann-Whitney). O nível de significância é 0,05.*

FIGURAS

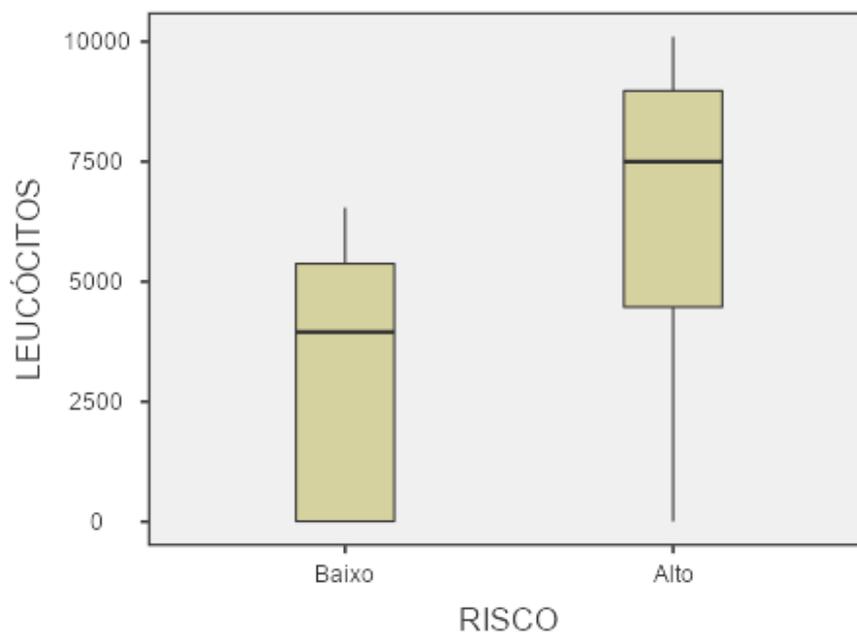


Figura 1. Gráfico Boxplot. Nível de leucócitos no tratamento conservador e risco de sarcopenia.

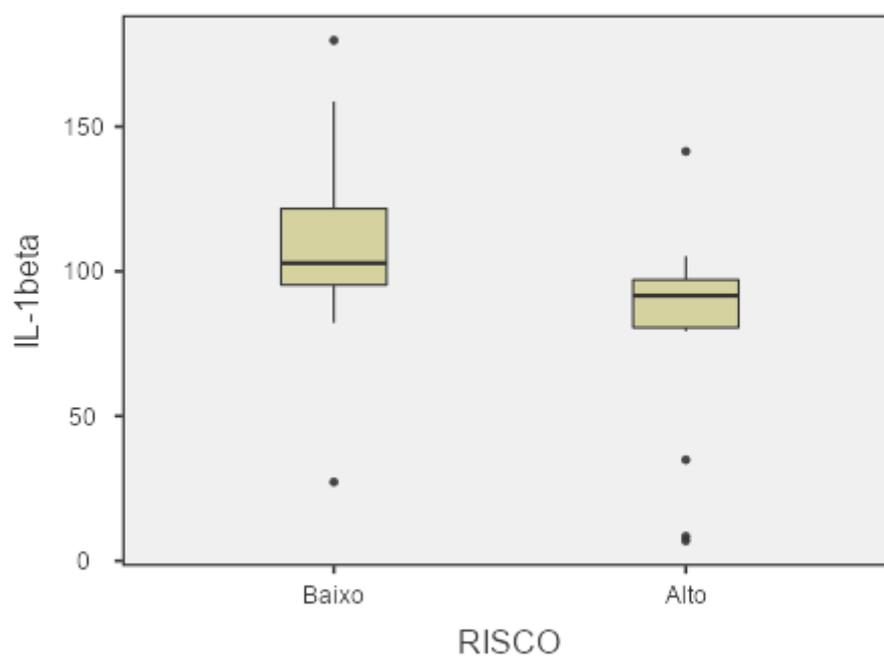


Figura 2. Gráfico Boxplot. Nível de IL-1beta no tratamento conservador

Produto 2.

Artigo Publicado na revista: **Brazilian Journal of Development (BJD)**, ISSN: 2525-8761



Brazilian Journal of Development

67591

ISSN: 2525-8761

Vias metabólicas e hiperinflamação na COVID-19 em obesos diabéticos renais crônicos e sua reabilitação física pós-infecção

Metabolic pathways and hyperinflammation in COVID-19 in obese and chronic renal diabetic patients and their post-infection physical rehabilitation

DOI:10.34117/bjdv7n7-167

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 07/07/2021

Lívia Maria Borges Amaral

Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.

E-mail: livia_medufal@hotmail.com

Juliana Célia de Farias Santos

Doutorado em química e biotecnologia PPGQB UFAL, Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.

E-mail: jcfsnut@hotmail.com

Antônio Filipe Pereira Caetano

Doutorado e pós-doutorado em História, Universidade Federal de Alagoas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/ Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7 Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL. E-mail: filipe.caetano@iefe.ufal.br

Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Doutorado em Ciências Médicas, Universidade Federal de Alagoas,
Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/
Faculdade de Medicina, UFAL, Campus AC Simões, BR 104 Norte, Km 96,7
Tabuleiro dos Martins 57072-970 Maceió AL.

E-mail: michellejcoliveira@gmail.com

RESUMO

A COVID-19 representa um grande risco para pessoas com obesidade e diabetes, que podem apresentar as formas graves da doença. O tecido adiposo de obesos é alvo e potencial reservatório para o coronavírus, uma vez que apresenta *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor para a entrada do vírus na célula. Sujeitos obesos, subcronicamente inflamados, destacam-se por pior prognóstico. A dipeptidil peptidase 4 (DPP4) também funciona como ligante para o vírus e contribui com a clivagem do *glucagon like peptide-1*, reduzindo a sensibilidade à insulina. Assim, indivíduos obesos diabéticos apresentam um somatório de disfunções metabólicas e inflamatórias que são intensificadas e agravadas durante a infecção. Na presença de doença renal crônica, os tecidos renais que possuem receptores ACE2 sofrem ataque direto do vírus, além de servir de porta de entrada para espécies reativas e para produtos da hiperinflamação. Esse cenário, decorrente do ataque ao vírus, agrava-se com a hiperinflamação, a hipercoagulabilidade, o estresse oxidativo e a disfunção epitelial tecidual. Nesse contexto, um comprometimento corporal poderá ser observado especialmente em pacientes mais graves, com diminuição de força e de massa celular funcional. O comportamento ativo e monitorado trará benefícios à saúde desta população, promovendo melhores condições motoras, função física e respostas metabólicas mais favoráveis, com recuperação acelerada.

Palavras-chave: diabetes mellitus, doença renal crônica, COVID- 19, obesidade.

ABSTRACT

COVID-19 represents a great risk for people with obesity and diabetes, who may show the severe forms of the disease. The adipose tissue of obese individuals is both a target and potential reservoir for the coronavirus, as it presents an upregulation of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a receptor for the entry of the virus into the cell. Obese individuals, sub-chronically inflamed, are of note because of worst prognoses associated to them. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) also functions as a ligand for the virus and contributes to the cleavage of glucagon-like peptide 1, reducing insulin sensitivity. Following this understanding, obese diabetic individuals present a sum of metabolic and inflammatory disorders that are intensified and aggravated during the infection. In the presence of chronic kidney disease, kidney tissues that have ACE2 receptors are directly attacked by the virus, in addition to serving as an entry point for reactive species and for the products of hyperinflammation. Such a scenario, which is a result from the virus attack, is aggravated by hyperinflammation, hypercoagulability, oxidative stress, and epithelial tissue dysfunction. In this context, body impairments may be noticed, especially among patients in severe conditions of the disease, with a decrease in strength and in functional cell mass. Active and monitored behavior will bring benefits to the health of such population, promoting better motor conditions, physical function, and more favorable metabolic responses, with accelerated recovery.

Keywords: Diabetes mellitus, chronic kidney disease, COVID-19, obesity.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela COVID-19 vem sendo um grande desafio para a saúde pública nos últimos tempos. Centenas de milhares de vidas perdidas e inúmeras consequências foram trazidas aos sobreviventes da doença que, de acordo com vários estudos (KRAUSE, 2020; PETRILLI *et al*, 2020; CARFI, 2020), vêm apresentando sequelas, por vezes permanentes, no que se poderia chamar de “síndrome pós-COVID” (CARFI, 2020). Dentre os indivíduos acometidos pela infecção do SARS-CoV-2, aqueles que são portadores de condições crônicas de saúde, como a obesidade, o diabetes e a doença renal, evoluem com quadros clínicos mais graves e, por isso, merecem maiores cuidados e atenção pós-infecção (GUO W *et al*, 2020). A obesidade associada ao diabetes leva a uma situação de inflamação crônica com repercussão renal que culmina em fibroneogênese e glomeruloesclerose, levando à doença renal crônica. Numa situação de infecção pelo SARS-CoV-2, esse perfil clínico torna-se um agravante, resultando em desfechos desfavoráveis. Este artigo tem como foco principal descrever as vias metabólicas e a hiperinflamação, além das medidas de reabilitação física para as consequências e repercussões sistêmicas causadas pela COVID-19, dando prioridade aos indivíduos obesos, portadores de diabetes e doença renal crônica. A revisão também buscará abordar a consequente redução da massa magra e da força muscular, bem como tratar da reabilitação por meio de atividade física, o que se mostra importante nesse grupo de pacientes.

2 OBESIDADE E INTERAÇÕES ENTRE SISTEMAS

A obesidade é um dos principais fatores de risco para o diabetes em todo o mundo. A perda de peso, mesmo modesta (de 5 a 10%), leva a uma redução das complicações causadas pelo diabetes (APOVIAN, 2018). Estudos têm mostrado uma relação importante entre as duas condições, com a presença de resistência insulínica, citocinas pró inflamatórias, disfunção endotelial, alteração no metabolismo dos ácidos graxos com disfunção mitocondrial e estresse no retículo endoplasmático, a nível celular (MANCINI, 2015; BURGOS-MORÓN, 2019).

O tecido adiposo tem um papel central na homeostase, pois produz as adipocitocinas e hormônios, sendo metabolicamente ativo e muito mais do que apenas um estoque de energia (MANCINI, 2015). O adipócito do tipo marrom produz uma proteína mitocondrial que, através de fosforilação, leva à produção de ATP e à liberação de calor, com atividade termogênica. Já o tecido adiposo branco (TAB), de distribuição

generalizada pelo organismo, está associado à resistência insulínica por diversos possíveis mecanismos: a sensibilidade à leptina estar reduzida; os níveis de adiponectina estarem diminuídos; os estoques de ácidos graxos estarem aumentados; além do aumento das citocinas inflamatórias (HOCKING *et al*, 2013). A produção disfuncional das adipocitocinas como o excesso da resistina, do angiotensinogênio, do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), das interleucinas e a redução da adiponectina (proteína anti-inflamatória, com ação de sensibilização à insulina) podem ser responsáveis por estados patológicos, como a síndrome metabólica e o *diabetes mellitus* (GELONESE, 2015).

Um estudo em uma população indiana mostrou que a adiposidade visceral (composta por TAB) está relacionada à resistência insulínica e à intolerância à glicose, além de níveis séricos elevados de PCR e TNF α (INDULEKHA, 2013). Os indivíduos obesos com resistência insulínica têm maiores níveis de PCR, TNF α e IL 6 quando comparados a não obesos (HOCKING, 2013).

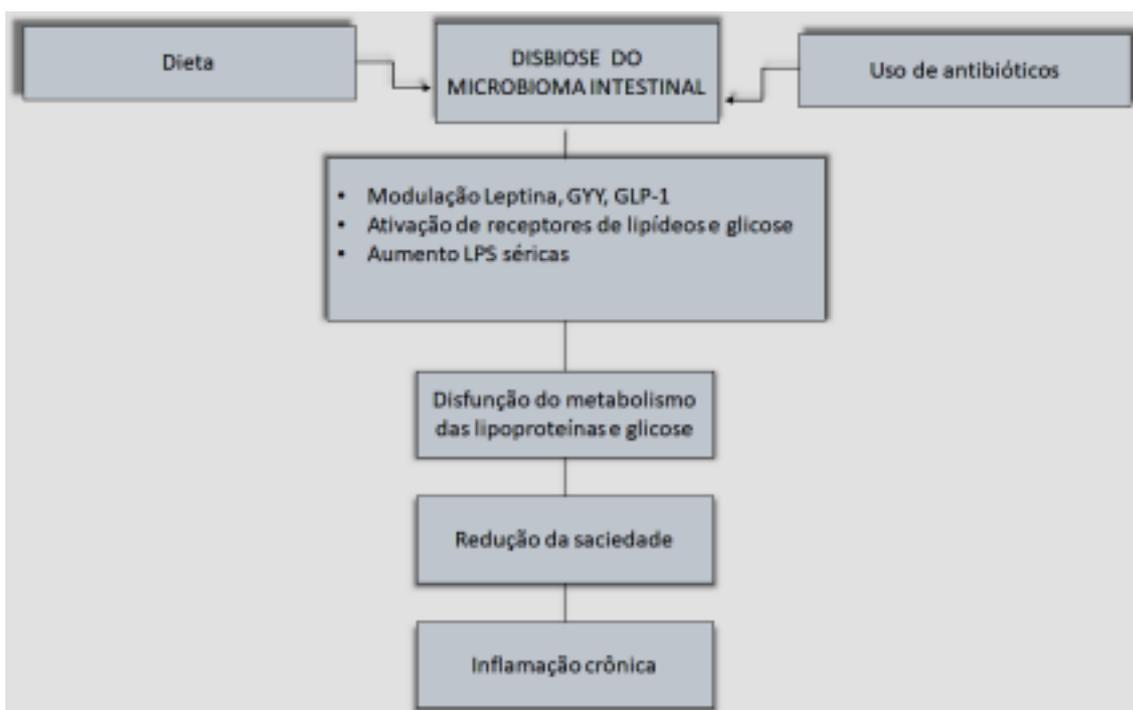
A disfunção pancreática associada à obesidade é outro fator que contribui para a resistência insulínica e o diabetes. Os níveis circulantes elevados de AGL associam-se à menor fosforilação em receptores específicos de ligação da insulina (IRS-1) e à menor ligação ao fosfatidilinositol 3-quinase I (P3q), com consequente redução da translocação do GLUT 4 (transportador de glicose tipo 4) e subsequente hiperglicemia e hiperinsulinemia (SOUZA *et al*, 2012; ANSTEE; GOLDIN, 2006; SOLÍS HERRUZO *et al*, 2006). Além disso, a demanda aumentada de substrato energético para as mitocôndrias eleva sua capacidade de trabalho, a ponto de ocasionar disfunção desta organela com produção exacerbada de ROS (radicais livres de oxigênio) e alterações na liberação de insulina. O estresse oxidativo passa a acontecer no retículo endoplasmático, uma vez que o equilíbrio redox-celular está desfeito, com consequentes mutações genéticas, como a produção de proteínas celulares alteradas e a maior liberação de insulina devido ao acúmulo de glicose intracelular, explicando o surgimento do diabetes tipo 2 nos obesos (BURGOS-MORÓN, 2019).

Além do envolvimento dos ácidos graxos com a resistência à insulina, estes estão relacionados com a inflamação em diferentes órgãos e com o desenvolvimento de doenças. No intestino, por exemplo, a obesidade aumenta a permeabilidade intestinal, promovendo maiores níveis circulantes de lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias gram positivas, iniciando uma cascata de inflamação por meio da ativação dos receptores TLR4 (*toll like receptors*) nos adipócitos (SATIEL, 2017). Alguns tipos de ácidos graxos estão sendo

relacionadas à inflamação, já que se ligam aos receptores TLR2 e TLR4, resultando em ativação das células *natural killers* (NK- κ B e JNK1) e em aumento da síntese e da secreção de quimiocinas nos adipócitos (SHI, 2006). As citocinas causam quimioatração de macrófagos pró-inflamatórios nos adipócitos viscerais e do subcutâneo, com maior absorção do LPS e mudança do microbioma intestinal (RUSSO, 2018).

O microbioma intestinal vem sendo relacionado à obesidade há mais de meio século (SAVAGE, 1977) e sofre alterações influenciadas pela dieta do indivíduo e por outros fatores, como o uso de antibióticos (TSENG, 2018). Essas alterações podem levar à disbiose dessa microbiota com consequências, como a ativação de receptores de lípidos e glicose, modulação hormonal relacionada à leptina, GYY e GLP-1, e o aumento das LPS séricas, cujo resultado é a disfunção do metabolismo das lipoproteínas e glicose, redução da saciedade e indução de inflamação crônica, respectivamente (TSENG, 2018; AOUN, 2020). A Figura 1 ilustra a relação entre a disbiose do microbioma intestinal e a inflamação crônica que está presente na obesidade.

Figura 1. Alterações hormonais e metabólicas que ocorrem na disbiose do microbioma intestinal, levando à inflamação crônica envolvida na obesidade



3 OBESIDADE, DIABETES E DRC

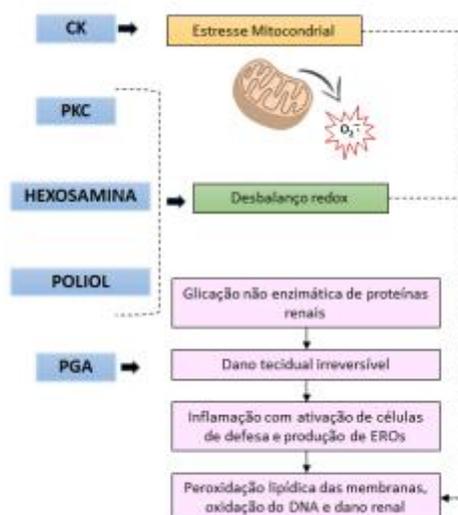
A relação entre glicose, insulina e rim é complexa, podendo esses três elementos se associarem à obesidade numa condição chamada de diabetes. Mudanças similares às causadas pelo diabetes (esclerose focal mesangial, espessamento focal das membranas basais glomerulares e tubulares) são observadas em obesos não diabéticos (PRAGA, 2016), evidenciando que a obesidade, por si só, induz a mudanças estruturais e funcionais dos rins. Esta condição causa a maior reabsorção renal de sódio, com prejuízo à natriurese e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que ocasiona maior expansão de volume e hipertensão arterial (SIKORSKA, 2017). Além disso, a gordura visceral ocasiona compressão renal, com o aumento da pressão intrarrenal, maior pressão hidrostática no fluido intersticial renal e, ainda, aumento da matriz extracelular. Os rins, uma vez que são envoltos pela cápsula renal de baixa complacência, não toleram esse aumento da pressão intrarrenal, sofrendo danos diretos importantes com maior compressão na alça de Henle e nos capilares peritubulares, levando a menor fluxo nos túbulos renais e a menor reabsorção de sódio (SILVA JUNIOR, 2017). Outras alterações incluem a hiperfiltração e a redução da resistência vascular pré-glomerular, tendo como resultado a hipertensão glomerular, glomerulomegalia e proliferação microvascular com perda de podócitos e surgimento da glomerulosclerose segmentar e focal – GESF (CHAGNAC, 2019), chamada, nesta condição, de glomerulopatia relacionada à obesidade.

Ainda, a inflamação crônica, descrita na obesidade, ocasiona lipólise e hiperlipidemia, promovendo acúmulo de lipídeos nas células mesangiais, podócitos e células epiteliais do túbulo proximal. Há, como consequência, o aumento da permeabilidade do capilar glomerular e albuminúria, com indução da fibronogênese e glomeruloesclerose. (SIKORSKA, 2017).

Outros mecanismos envolvidos na doença renal crônica ocasionada pela obesidade é a ativação do sistema renina-angiotensina, o aumento da atividade simpática, o da leptina e a redução da adiponectina, com lesão renal e consequentes, hiperinsulinemia e resistência insulínica (CHAGNAC, 2019). A figura 2 ilustra esses mecanismos envolvidos no surgimento da doença renal crônica relacionada à obesidade.

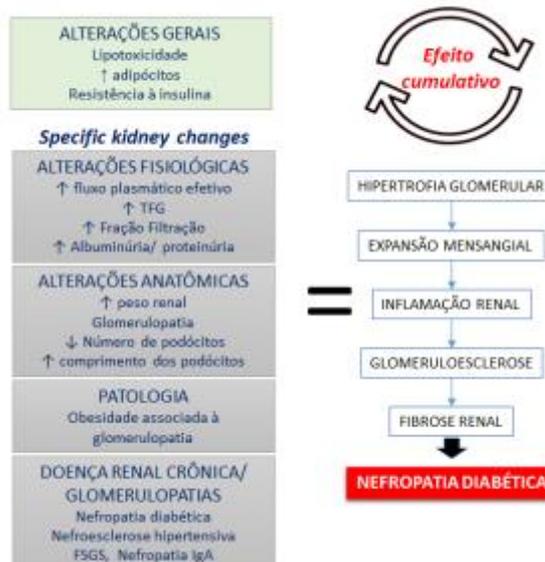
Figura 2. Hiperglicemia, obesidade e nefropatia diabética. CK: Ciclo de Krebs; PKC: Proteína Quinase C; PGA: Produtos de Glicação Avançada; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; TGF: Taxa de Filtração Glomerular. Adapted from Kopple & Feroze, 2011; Silva Junior *et al*, 2017.

DIABETES/HIPERGLICEMIA



OBESIDADE

+



A doença renal crônica diabética é induzida pela hiperglicemia persistente que leva a alterações de vias metabólicas e à disfunção hemodinâmica de forma combinada e integrada. Entre essas alterações estão a auto-oxidação da glicose, as vias do polioliol e das hexosaminas, a formação de produtos de glicação avançada (PGA), a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), oxidase (NOX), a ativação da proteína quinase C (PKC) e a ação anormal da angiotensina II (AMORIM *et al*, 2019).

Os produtos de glicação avançada (PGA) são toxinas urêmicas produzidas de forma acelerada em estados de hiperglicemia e são altamente reativos com grupos amino e íons metálicos por reação de glicoxidação. Esse *pool* elevado de PGA, após metabolização em peptídeos solúveis de baixo peso molecular, precisa ser eliminado pela excreção urinária. No entanto, em vigência de insuficiência renal, a remoção é inadequada e ocorre acúmulo destes compostos nos tecidos (CASTRO, 2011). Esses PGAs causam danos celulares diretos com modificação da estrutura das proteínas celulares e, no meio extracelular, levam ao acúmulo de matriz extracelular, glomerulosclerose e fibrose renal (RHEE, 2018). Nos

pacientes com diabetes, há maior expressão dos receptores dos PGA, chamados RPGA, em lesões endoteliais causadas por aterosclerose, agravando a tendência à trombose e complicações vasculares (RHEE, 2018).

O estresse oxidativo gerado pela ativação PGA–RPAG causa, ainda, uma resposta inflamatória que está associada à progressão para a nefropatia diabética (TESCH, 2017). A inflamação glomerular está associada à perda de podócitos, à hipertrofia glomerular, à atrofia tubular e à fibrose intersticial. À medida que a nefropatia progride, mais episódios de isquemia renal podem acontecer com infiltração de neutrófilos e macrófagos. A inflamação da nefropatia diabética tem uma complexa relação com a imunidade inata (TESCH, 2017).

Em resumo, a obesidade atua como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia devido à maior susceptibilidade de síndrome metabólica e diabetes, bem como favorece o acúmulo de ácidos graxos nos rins e a maior evolução para glomeruloesclerose.

4 COVID-19 NO OBESO RENAL DIABÉTICO: VIAS METABÓLICAS E HIPERINFLAMAÇÃO

A pandemia da COVID-19 representa um grande risco para pessoas com comorbidades, como obesidade e diabetes. Pesquisas demonstram que a presença de diabetes aumenta o risco de COVID-19 grave, conforme estudo retrospectivo com 174 pacientes em Wuhan, na China, em que um grupo com diabetes foi comparado com outro sem comorbidades. Neste trabalho, foi visto que os pacientes diabéticos que tiveram a COVID-19 apresentaram mais morbidades cardiovasculares, com resultados de 32,4% vs 14,6%, além de níveis séricos mais elevados dos marcadores de inflamação, como a IL-6 e a proteína C reativa (GUO *W et al*, 2020).

Em termos fisiológicos, a obesidade aumenta a pressão gástrica e esofágica; diminui a complacência pulmonar; aumenta a obstrução da apneia do sono; eleva o risco de hipóxia; aumenta a hiper-responsividade das vias aéreas; e diminui a capacidade residual pulmonar (LIM S, 2020). Além disso, cabe mencionar que a instalação da COVID-19 em conjunto promove a diminuição elevada da função pulmonar, o aumento da taxa metabólica, a elevação da concentração da glicose sanguínea e o aumento do risco de trombose, condições que alteram a modulação imunológica e agravam a inflamação e o aumento da produção de citocinas. Em termos musculares, a diminuição da oxidação de AGL e captação da glicose promove a hiperinflação, a resistência à insulina e o acúmulo de lipídios.

A obesidade, adicionalmente, é vista como uma inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo, bem como uma doença metabólica. Assim, o obeso é um paciente inflamado e os macrófagos do tecido adiposo desempenham um papel fundamental na patogênese da

inflamação e nas complicações metabólicas. Em indivíduos com peso adequado, os macrófagos predominantes são do tipo M2 (IL-4, IL-6, IL-13, TGF-beta, glicórdios), responsáveis pela regulação hormonal e pelo gasto energético. Já em obesos, observa-se uma ocorrência de macrófagos do tipo M1 (IL-1-beta, IL-12, IL-18, IL-23 IFN-gama, LPS, TNF), relacionados ao aumento de ingestão alimentar e glicose hepática, corroborando para uma produção de adipocinas e citocinas, em especial as pró inflamatórias, tais quais IL-6 e TNF-alfa, como decorrência das anti-inflamatórias. Desta maneira, desenvolve-se um efeito cumulativo da inflamação crônica e a hipercitocinemia, resultando numa resposta hiperinflamatória que poderá levar à síndrome do macrófago ativo, ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial, especialmente em paciente graves com COVID-19 (LIM S, 2020; BRANDÃO *et al*, 2020; RUSSO; LUMENG, 2018).

Ademais, a ocorrência de disfunção imune associada leva a uma maior predisposição à infecção grave pela COVID-19, já que culmina em um desbalanço na linha de defesa contra este processo, no aumento da resposta inflamatória e em uma ativação anormal dos linfócitos T (BRANDÃO *et al*, 2020; RUSSO; LUMENG, 2018).

Destaca-se que o tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta uma *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual funciona como receptor de entrada do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) na célula. No processo infeccioso, o SARS-CoV-2 se liga ao receptor da ACE2 para a invasão intracelular; mecanismos de lesão foram postulados como sendo mediados pela ativação da renina-angiotensina sistema (RAS). Assim, o tecido adiposo se transforma em um alvo e em um reservatório viral em potencial (BRANDÃO *et al*, 2020; MALAVAZOS *et al*, 2020; LI *et al* 2003).

Interações complexas ocorrem entre o sistema imunológico e o tecido adiposo, mas diversas vias referentes à infecção pela COVID-19 ainda não foram elucidadas. Dipeptidil peptidase 4 (DPP4) é uma proteína transmembrana encontrada em diversos tecidos, entre eles o tecido adiposo humano (BASSENDINE *et al*, 2020). No trabalho de Stengel *et al* (2014), encontrou-se uma correlação entre massa corporal e níveis de DPP4 circulantes em obesos, bem como o índice concentração/atividade de DPP4. Recentemente, foi demonstrado que a estrutura da SARS-CoV-2 possuía interações com a DPP4, além da enzima conversora de angiotensina 2. A ativação da DPP4 contribui com a clivagem do *glucagon like peptide-1*, piorando a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose no adipócito. Assim, o aumento de sua expressão e atividade se associam ao diabetes e à obesidade (BASSENDINE *et al*, 2020; MALAVAZOS *et al* 2020; FILARDI, 2020).

No processo inflamatório, a DPP4 se liga à adenosina deaminase (ADA) no mesmo local que a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A infecção por MERS-CoV é mediada pela ligação de sua proteína S1 ao domínio da hélice β de DPP4 localizado

em macrófagos e células dendríticas clássicas (cDC), regulando positivamente sua atividade. Esta proteína também é capaz de clivar a CXCL10, responsável por prevenir a ativação de células T e CDc e, ainda, a DDP4 é capaz de estimular as células NK e células B. Postula-se que a proteína S1 Spike da SARS-CoV2 pode também se ligar à DPP4, compactuando vias comuns à da MERS-CoV (BASSENDINE *et al*, 2020).

Em um estudo de associação entre diabetes tipo 1 e 2 e mortalidade por COVID 19 na Inglaterra, um terço das mortes ocorreram em pessoas com DM, sendo 31,4% nas com DM tipo 2, demonstrando que ser diabético com COVID-19 estava independentemente associado a um aumento significativo de morte intra-hospitalar (BARRON *et al*, 2020). A partir desta mesma base populacional, outro trabalho avaliou os fatores de risco que se associaram à mortalidade, encontrando complicações cardiovasculares, doença renal crônica, controle glicêmico e IMC como as variáveis associadas (HOLMAN *et al*, 2020). A hiperglicemia pode prejudicar as defesas do hospedeiro através do funcionamento de granulócitos e macrófagos e, com isso, piorar o risco de infecções graves (HOLMAN *et al*, 2020; LOCKHART, RAHILLY, 2020; CAREY *et al*, 2018). Além deste, sugere-se que outros mecanismos também estejam envolvidos com a associação da COVID-19 ao DM, como a maior afinidade da ligação celular e entrada mais eficiente do vírus, a diminuição da depuração viral e a da função das células T (BRANDÃO *et al*, 2020).

Pessoas com diabetes descompensado podem ter um ambiente favorável à proliferação viral. No diabetes, a quimiotaxia de neutrófilos e a fagocitose podem estar prejudicadas, predispondo esses pacientes a infecções. Como descrito na revisão de Singh *et al* (2020) para a COVID-19, vários mecanismos específicos podem estar relacionados ao pior prognóstico da doença em diabéticos, dentre os quais a expressão aumentada de ACE-2 no pâncreas e o dano transitório para células beta; aumento de Furin (proteína relacionada à cascata de replicação viral); função prejudicada de células T e citocinas aumentadas; além da alteração da via de resposta térmica ao choque. A via inflamatória conhecida como resposta térmica do choque (do inglês, *Heat Shock Response* – HSR), envolve uma série de proteínas de estresse responsáveis por uma ação anti-inflamatória e citoprotetora, reduzindo os danos causados pela resposta inflamatória exacerbada. Em pacientes com resistência insulínica, foi observado que a HSR se encontra suprimida e ocorre a ativação continuada da cascata de inflamação por meio da GSK-3 β (enzima sintetase glicogênio quinase-3 β), dificultando a resolução do processo inflamatório (KRAUSE *et al*, 2020).

Grande parte dos indivíduos diabéticos podem desenvolver nefropatia diabética e a ACE2 pode ser expressa em outros tecidos, como o renal (LIN *et al*, 2020). No acometimento renal pela COVID-19, pode ocorrer hematúria, proteinúria e insuficiência renal aguda (IRA), principalmente nos pacientes críticos. Sugere-se que tais achados sejam consequência do choque inflamatório decorrente da cascata de citocinas, disfunção

endotelial, hipercoagulabilidade, uso de medicações nefrotóxicas, além das alterações próprias do estado crítico. Outra implicação é que grande parte dos pacientes nefropatas faz parte do grupo de risco para complicações da doença (ABREU *et al*, 2020, *ebook*), formado por indivíduos com doenças pré-existentes e idosos, ou seja, cenário típico dos portadores de DRC.

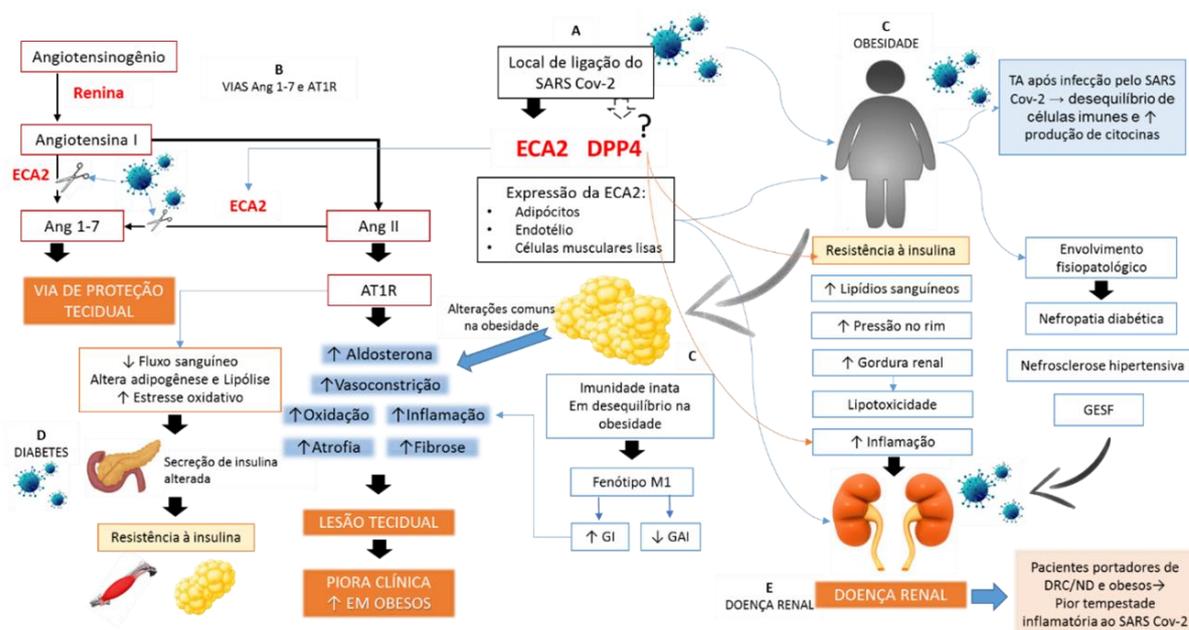
Apesar de muitos trabalhos discorrerem sobre a IRA na COVID-19, neste artigo vamos nos deter aos efeitos da pandemia sobre o paciente com a doença renal crônica pré-existente, demonstrando vias intermetabólicas que possibilitem maior propensão à doença e/ou ao seu agravamento.

O trabalho de LIN *et al* (2020), que investigou a expressão do gene ACE2 em células de rins e bexigas saudáveis, demonstrou a elevada expressão em subtipos de células do túbulo proximal, mas níveis baixos detectáveis em células epiteliais da bexiga. O autor relata que o dano renal em pacientes com SARS pode ser devido à infecção viral em células-alvo, exceto para as consequências da resposta imune do hospedeiro. Porém, o mecanismo detalhado ainda não está claro.

Além do ataque direto a células renais pelo vírus, vale destacar que a doença em si ocasiona, como anteriormente mencionado, hiperinflamação, hipercoagulabilidade, estresse oxidativo e disfunção epitelial. Alterações que, hipoteticamente para a COVID 19, podem prejudicar a estrutura e o funcionamento da barreira de filtração glomerular, acelerando a DRC e/ou provocando IRA em pacientes renais crônicos. Com este raciocínio teórico e sua associação a obesidade e diabetes, além da *upregulation* da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e maiores concentrações de DPP4 nos portadores desses quadros, o obeso renal diabético se torna paciente de alto risco à criticidade de sua condição de saúde e mesmo de morte.

De acordo com a discussão de Nistala e Virginia (2017), a inibição de DPP4 está associada à diminuição da lesão renal diabética, hipertensiva e proteção de função renal. Por ser expresso em vários segmentos do néfron e túbulo intersticial, o DPP4 está envolvido na inflamação, ativação do sistema imunológico, função glomerular e do túbulo proximal, regulação de sal e fibrose renal. No entanto, vários questionamentos da sua ação renal ainda permanecem sem resposta.

Figura 3. Alterações metabólicas relacionadas à COVID-19 na nefropatia diabética associada à obesidade. Fenótipo M1 – pró-inflamatório, GI – genes inflamatórios, GAI – genes anti-inflamatórios, TA – tecido adiposo, GESF – Glomeruloesclerose segmentar e focal.



5 CONSEQUÊNCIAS DA COVID-19: DIMINUIÇÃO DE FORÇA E REABILITAÇÃO

Doenças crônicas como obesidade, diabetes e doença renal promovem grandes danos à qualidade de vida dos indivíduos. As questões físicas, biológicas e diretamente relacionadas ao estilo de vida (alimentação, atividade física, estresse, relacionamento e comportamento preventivo), por serem de responsabilidade do próprio sujeito, são efetivamente afetadas com a ativação de vários agravos à saúde. Associada a isso, a infecção pelo SARS-CoV-2 e a instalação da COVID-19 em pessoas com tais comorbidades proporciona uma diminuição notável na percepção da qualidade de vida, seja pelos elementos de isolamento social (inerentes ao tratamento e ao combate à doença), seja pelas intervenções clínicas necessárias para o não desenvolvimento do estágio mais crítico da síndrome gripal aguda (SGA).

Os diversos fatores biomecânicos, sistêmicos e socioeconômicos que podem contribuir para suscetibilidade do organismo à COVID-19 são associados à baixa adesão à prática de atividade física, ainda mais prejudicada pelas medidas de isolamento social (LIM *et al*, 2020). Os benefícios da atividade física para o controle da obesidade, do diabetes *mellitus* tipo 2 e da doença renal crônica já foram largamente comprovados pela literatura.

Para a obesidade, Moraes e Zanescio (2013) destacaram a importância da atividade física como um recurso adjuvante ao uso de medicação, controle de ingestão de alimentos e intervenções psíquico-comportamentais em obesos. Coquart (2008) apontou que, em termos de exercício aeróbico, deve-se priorizar o volume e a frequência em detrimento da carga. Sobre os exercícios de força, o *American College of Sports Medicine* (ACSM, 2008)

sinalizou para a necessidade de associação destas atividades com as aeróbicas, tendo em vista a baixa perda ponderal de peso durante as práticas anaeróbicas, necessárias para a manutenção da massa magra. No que se refere ao diabetes, Burini e colaboradores (2013) reportaram a prática de atividade física como benéfica para a diminuição dos níveis de glicemia de jejum e da massa corporal. E, para os sujeitos com doença renal crônica, Ikitzler (2018) observou diminuição do peso e massa corporal, bem como a diminuição de marcadores inflamatórios renais (IL-6 e F₂-Isoprofano) e aumento da capacidade respiratória (VO_{2pico}) em sujeitos que alinharam exercício físico e controle alimentar.

Logo, a ausência de atividade física e o consequente sedentarismo traz danos físicos que corroboram para a instauração de diversas doenças crônicas. A razão da intercorrência destas comorbidades está associada à inatividade do sistema muscular, causando diminuição da absorção do oxigênio (VO_{2max}), diminuição do volume cardíaco, perda de fósforo e cálcio, desequilíbrio hormonal, baixas no sistema imunológico e perda da massa muscular e função física (NARICI, 2020). Para além dos efeitos assinalados, Pinho *et al* (2020) apontou os prejuízos na força muscular, no equilíbrio, na mobilidade, na *performance* e no controle motor, na função cardiorrespiratória, na flexibilidade e na amplitude dos movimentos de pessoas sedentárias.

Os efeitos promovidos pelo comportamento sedentário e os agravos proporcionados pela pandemia da COVID-19 neste fator de risco são inúmeros. O distanciamento social, o autoisolamento na quarentena e as medidas restritivas governamentais ocasionaram, como visto, a diminuição da atividade física; o aumento do tempo sentado e o tempo de tela; o aumento do estresse e a ansiedade; a diminuição da qualidade do sono; e a desregulação alimentar, com maior frequência e consumo de alimentos ultraprocessados, *fast-foods* e a diminuição de ingestão de proteína. Vancini *et al* (2021) destacaram a necessidade da manutenção do movimento corporal a partir do respeito aos protocolos de biossegurança estabelecidos pelos órgãos institucionais. Todavia, o estilo de vida pandêmico acelerou mecanismos de perda da massa muscular a partir da diminuição da vitamina D, da sensibilidade à insulina, da emissão de hormônios anabólicos (testosterona) e da expressão da mTORc1, condicionantes para a síntese proteica.

Além disso, o sedentarismo pandêmico aumentou a emissão de cortisol, o estresse oxidativo e a emissão de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α , CRP) contribuindo para elevação da quebra da proteína muscular (KIRWAN, 2020). Esse quadro promove uma alteração na composição corporal, com a diminuição da quantidade e da função da massa magra no músculo esquelético e, consequentemente, a elevação da gordura corporal no tecido adiposo, instaurando um quadro de obesidade sarcopênica. O quadro de obesidade sarcopênica gera nos indivíduos maiores riscos à saúde em virtude do aumento da gordura

visceral; da diminuição da função física e da capacidade funcional; aumento de doenças cardiovasculares, diabetes e osteoporose, com maiores riscos de fratura; elevação de danos cognitivos, com quadros de depressão, ansiedade e baixa autoestima; diminuição da qualidade de vida; e, conseqüentemente, maiores chances de quadros mais severos de contaminação pela COVID-19.

Barazzoni e colaboradores (2021), elaboraram um *guideline* para manejo nutricional de indivíduos obesos com COVID-19, uma população que apresenta risco adicional de doença severa com maior mortalidade. A intervenção no comportamento dietético, mudanças no peso e prática de atividade física poderia impactar de forma preventiva contra os desfechos negativos da infecção pelo SARS-CoV-2 nas pessoas com obesidade.

De acordo com Lesser (2020), em um estudo canadense, 40,5% da população dos inativos se tornou menos ativa e 22,4%, que já tinha atividade física como algo regular, permaneceu com suas práticas regulares durante a pandemia da COVID-19. Peixoto e colaboradores (2020), em uma amostra com 5.827 brasileiros acima de 50 anos, identificou que 57,2% dos indivíduos que ficaram em casa não praticaram atividade física nos níveis recomendados pelas OMS. Logo, o isolamento social contribuiu para a diminuição desta prática e, conseqüentemente, aumentou os distúrbios cardiometabólicos e a obesidade sarcopênica, sendo necessária a realização de intervenção das associações médicas e dos profissionais de Educação Física, por meio de campanhas midiáticas, para estimular a população a se movimentar em casa em virtude da diminuição de acesso à ambientes particulares e públicos voltados para a prática de atividade física. Assim, orientações gerais foram feitas, recomendando a importância de realização de tarefas domésticas, ficar em pé a cada 30 minutos e realizar caminhadas ou subir escadas nos locais onde moravam.

Em sujeitos que não foram contaminadas pelo SARS-CoV-2, DIXT (2020) assinalou que os exercícios aeróbios de intensidade moderada, como a corrida em esteira e a caminhada, podiam prevenir a incidência de COVID-19 em sujeitos sedentários saudáveis, pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e usuários de tabaco. Recomendou-se o exercício cardiorrespiratório por aumentar o recrutamento de grandes grupos musculares, auxiliando na melhora da capacidade de trabalho aeróbico. Além disso, a inclusão de atividades de flexibilidade promoveria maior excitabilidade muscular e diminuiria o risco de lesões. Em termos fisiológicos, recomendou-se a atividade ser feita entre 40-65% da $FC_{reserva}$, com frequência de 3 a 5 vezes por semana, e duração de 20 a 60 minutos (DIXT, 2020). A prática de atividade física aumentaria a expressão da IL-10 e IL-37, citocinas que ativam a AMPK, promovendo a diminuição da inflamação dos adipócitos. Tais procedimentos podem desenvolver respostas fisiológicas acumulativas para auxiliar no sistema imunológico para contenção não só da COVID-19, como também da influenza, do adenovírus, de infecções agudas respiratórias, do rinovírus humano e do metapneumovírus

(BARRETT, 2012; SLOAN, 2012).

Em pacientes com manifestação de doenças cardiovasculares, Souza, Bezerra e Reis (2021) reportaram a importância da manutenção da atividade física durante a pandemia para promover benefícios cardiovascular e neuro-humorais, especialmente no intuito de melhorar a capacidade funcional, a perfusão de oxigênio, a força muscular e o estado mental. Tal recomendação debruça-se na realização de exercícios de 3 a 5 vezes por semana, com uma progressão gradual de tempo de 20 a 60 minutos, com intensidade monitorada pela Escala de Percepção de Esforço de Borg e exercícios que utilizem o próprio peso corporal ou materiais domésticos (vassoura, cadeira) em modelo de circuito. Corroborando com essa perspectiva, mas realizando maiores reflexões, Nogueira (2021), a partir de uma revisão integrativa com 23 estudos, apontou a importância da prática de atividade física antes e durante a pandemia, mas destacou que ainda há inexistência de dados mais robustos para identificação do modelo adequado para sua realização, sendo o elemento uníssono realizar-se com uma intensidade moderada.

É de relevância apontar que em sujeitos que possuíam comorbidades associadas (obesidade, diabetes e doença renal crônica) e que foram contaminados pelo SARS-Cov 2, necessitando de uma internação hospitalar, se verificaram baixos níveis de atividade física relacionada à obesidade sarcopênica, o que pode levar a risco de graus mais severos da doença, com maiores chances de morte (MANCKIKO, 2020; BORGES, 2020; COBRE, 2020).

A sarcopenia é uma condição crônica resultado de uma diminuição de massa magra, gerando uma perda da força muscular, situação naturalmente observada em idosos (ROSEMBERG, 1989). No entanto, esta circunstância física tem sido observada em outras doenças em virtude da falta de atividade física ou de condições de internação prolongada (UTI), resultando em uma inflamação sistêmica, na diminuição das condições de regeneração muscular e na resistência à insulina, mas não necessariamente associada à perda de peso. O quadro de sarcopenia instaurado em pacientes com COVID-19 promove a perda da função física e restrições de locomoção, prejudiciais à recuperação das condições fisiológicas, sobretudo em idosos (LIM, 2020). A perda da força muscular e massa muscular pode aumentar os índices de concentração plasmáticas de marcadores inflamatórios, gerando agravos de casos de síndrome metabólica (MARTINEZ FERRAN, 2020). Além disso, quadros sarcopênicos na COVID-19 contribuíram para o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a resistência anabólica, exigindo uma recuperação a partir da associação entre ingestão mais elevada de proteína com exercícios resistidos para reestruturação muscular (KIRWAN, 2020; GONZALES-SALAZAR, 2020).

Logo, em virtude dos prejuízos físicos causados pelas condições de internação e de tratamento no âmbito da força e do condicionamento cardiorrespiratório, alguns manejos de

intervenção podem ser realizados.

Barke-Davies e colaboradores (2020) traçaram um conjunto de orientações, a partir de uma pesquisa realizada com vários especialistas na área de saúde, para pacientes em recuperação de COVID-19. Neste sentido, no âmbito geral, sugere-se o tratamento individualizado de acordo com as comorbidades, devendo-se priorizar a reabilitação da função física e da qualidade de vida. Para as questões cardiovasculares, orienta-se a avaliação da função cardíaca e um período de repouso pós-infecção para minimizar os riscos de insuficiência cardíaca e miocardite. O retorno às atividades físicas em pacientes com miocardite só deve ser realizado após 3 a 6 meses de repouso.

No entanto, para pessoas que realizam tratamento para diabetes, obesidade, e doença renal deve ser observado o uso da medicação para evitar descompensação e descontrole glicêmico e manter os níveis da pressão arterial. Exercícios aeróbios, de intensidade moderada e com maiores volumes, têm sido apontados como a melhor estratégia para conter o avanço das taxas glicêmicas e da pressão arterial sistêmica (SUI, 2008; WEI, 1999). Os exercícios com força, em virtude da melhora nas respostas insulínicas ao ganho de massa muscular, constituem-se como recurso para diminuição da gordura visceral e da glicemia de jejum (SRIKANTHAN, 2011; IBAÑEZ, 2005).

Todavia, é preciso salientar que determinados pacientes, como os que fizeram uso de oxigenoterapia, devem realizar testes de alterações radiológicas; pacientes com sintomas severos de COVID-19 não devem realizar exercícios por 2 a 3 semanas; pacientes com sintomas leves podem realizar atividades leves com aumento do período de descanso; os sujeitos assintomáticos podem realizar os exercícios normalmente a partir das orientações de isolamento social; após o tratamento para situações leves e moderadas, deve-se investir em sessões de alongamento de baixo nível e atividade leve de fortalecimento muscular (BARKE-DAVIES, 2020).

Para casos de danos musculoesqueléticos, é necessária uma avaliação funcional para determinação da reabilitação específica que, sem dúvida, deverá ser feita com uma equipe multiprofissional (ver Tabela 1). Para este grupo, em termos de exercício físico, a recomendação pós-recuperação é a prescrição de atividades que envolvam a funcionalidade física, especialmente o equilíbrio, em virtude da reconstrução dos estímulos proprioceptores, da função física, da autopercepção e da consciência corporal (PHU, 2020). As atividades devem ter a intensidade aumentada de forma progressiva, com valorização de alongamentos e aquecimento prévio, metas curtas, avaliações regulares, sendo realizadas por uma equipe multiprofissional. Neste caso, é muito importante um trabalho que envolva as questões psicológicas, físicas e cognitivas.

5 CONCLUSÃO

A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 em obesos, diabéticos e portadores de doença renal crônica traz uma série de repercussões sistêmicas que podem resultar em quadro clínicos graves. O coronavírus é capaz de ativar diversas vias da inflamação, ao mesmo tempo em que os mecanismos de defesa, como a resposta térmica ao choque, estão suprimidos. Desta forma, abre-se caminho para um estado de hiperinflamação, hipercoagulabilidade, estresse oxidativo e disfunção endotelial; uma resposta sistêmica, em suma, de difícil controle. Associado a maus hábitos alimentares e ao sedentarismo, este perfil clínico leva, como consequência, a uma menor qualidade de vida e à piora da sarcopenia nesses indivíduos, havendo maior morbidade e pior prognóstico clínico. A partir do que foi exposto, mudanças no estilo de vida e perspectivas terapêuticas que atuam na hiperresposta à COVID-19 devem ser objeto de estudos posteriores. A reabilitação física deve ser considerada de acordo com o tamanho do agravo da doença, preferencialmente com a atuação de equipes multiprofissionais em saúde.

REFERÊNCIAS

ABREU, Andrea Pio de; Riella, Miguel Carlos; Nascimento, Marcelo Mazza do. *A Sociedade Brasileira de Nefrologia e a pandemia pela Covid-19*. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(2 Supl. 1):1-3

American College of Sports Medicine (ACSM). *Diretrizes do ACSM para os Testes de Esforço e sua Prescrição*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

AMORIM, Rayne Gomes et al. Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, desequilíbrio Redox e Inflamação. *Arq.Bras. Cardiol, São Paulo*,v.112, n.5, p.577587, May 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>.

ANSTEE, Q.M.; Goldin, R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol* 2006, 87, 1-16.

AOUN, Antoine et al. “The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss.” *Preventive nutrition and food science* vol.25,2 (2020): 113-123. doi:10.3746/pnf.2020.25.2.113

APOVIAN, Caroline M et al. “Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes.” *Advances in therapy* vol. 36,1 (2019): 44-58. doi:10.1007/s12325-018-0824-8.

BARAZZONI, Rocco et al. Nutritional Management Of Individuals With Obesity And Covid-19: Espen Expert Statements And Practical Guidance. *Clinical Nutrition*, 2021.

BARKER-DAVIES R M et al. *The Stanford Hall Consensus Statement for Post-COVID 19 Rehabilitation*. *J. Sports Med* 2020; 54: 949-959.

BARRET B, Hayney MS, Muller D, Rakel D, Brown R, Zgierska AE, et al. *Meditation or Exercise for Preventing Acute Respiratory Infection (MEPARI-2): A Randomized Controlled Trial*. *PLoS One* 2018; 13(6): 1-20.

BARRON, E B et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020. 8. 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.

BASSENDINE, Simon H Bridge, Geoffrey W McCaughan, Mark D Gorrell. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase4 (DPP4) in disease severity?. *J Diabetes*. 2020 Sep;12(9):649-658. doi: 10.1111/1753-0407.13052. Epub 2020 May 27.

BORGES, Gabriel Mendes; Crespo, Claudio Dutra. Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cadernos de Saúde Pública*, out. 2020, Volume 36, Nº 10, elocation e00141020.

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

BURGOS-MORÓN E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, Salom C, Jover A, Mora V, Roldan I, Solá E, Rocha M, Víctor VM. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med*. 2019 Sep 4;8(9):1385. doi: 10.3390/jcm8091385. PMID: 31487953; PMCID:PMC6780404.

BURINI, Roberto Carlos; MENDES, Adriana Lucia; MCLELLAN, Kátia Cristina Portero. Diabetes Melito Tipo 2. In: RASO, Vagner; GREVE, Julia Maria D'Andrea; POLITO, Marcos Doederlein. *Pollock: Fisiologia Clínica do Exercício*. Barueri: Manole, 2013, pp. 400- 413.

CAREY IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care*, 2018; 41: 513–21.

CARFÌ A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Sintomas persistentes em pacientes após COVID-19 agudo. *JAMA*. 2020;324 (6): 603-605.

CASTRO Elisabete. O Papel dos Produtos Finais de Glicosilação Avançada na Nefropatia Diabética. *Arq Med* [Internet]. 2011 Fev [citado 2021 Fev 12] ; 25(1):27-37.

CHAGNAC A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019;143(1):38-42. doi: 10.1159/000499486. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30947190

COBRE, Alexandre de Fátima; Böger, Beatriz; Fachi, Mariana Millan; Vilhena, Raquel de Oliveira; Domingos, Eric Luiz; Tonin, Fernanda Stumpf; Pontarolo, Roberto. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, Out 2020, Volume25, pp. 4131 - 4140.

COQUART JB, Lemaire C, Dubart AE, Luttenbacher DP, Douillard C, Garcin M. Intermittent Versous Continuous Exercise: Effects of Perceptually Lower Exercise in Obese Women. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2008; 40(8): 1546-53.

DIXT S. Can Moderate Intensity Aerobic Exercise Be An Effective and Valuable Therapy in Preventing and Controlling the Pandemic of COVID-19? *Medical Hypothesis*. 143 (2020) 109854.

FARZI A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabesity and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Mol Aspects Med*. 2019;66:80-93. doi:10.1016/j.mam.2018.11.003

FILARDI T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1053-1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495299; PMCID: PMC7268955.

GELONESE B, Umeda LM, Vasques ACJ. Fisiologia e morfologia do tecido adiposo

humano. In: *Tratado de obesidade* / Marcio C. Mancini ... [et. al]. - 2. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.il. ISBN 978-85-277-2769-3

GONZALEZ-SALAZAR LE, Matha GC, Karla HGG, Aurora ESZ. Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review. *Nutr Hosp*. 2020 Jul 13;34(3):622-630.

GUO W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*.2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.

HOCKING S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield J R, Chisholm DJ. Adiposity and Insulin Resistance in Humans: The Role of the Different Tissue and Cellular Lipid Depots, *Endocrine Reviews*, Volume 34, Issue 4, 1 August 2013, Pages 463–500, <https://doi.org/10.1210/er.2012-1041>

HOLMAN N, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; (published online Aug 13.)

IBANEZ J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrión JL, García-Unciti M, Idoate F, Gorostiaga EM. Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity In Older Men With Type 2. *Diabetes Care*. 2005; 28(3); 662-7.

IKIZLER TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, Headle SAE, Tuttle K, Wood RJ, Evans EE, Milch CM, Moody KA, Germain M, Limkunakul C, Bian A, Stewart TG, Himmelfarb J. Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;29(1):250-259. DOI: 10.1681/ASN.2017010020. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038285; PMCID: PMC5748901.

INDULEKHA K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clin Biochem*. 2011 Mar;44(4):281-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.12.015. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21219897.

JUNIOR GBS, Bentes ACSN, Daher EF, Matos SMA. Obesidade e Doença Renal. *J. Bras. Nefrol*. vol.39 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2017.

KIRWAN R, MCCoulough D, Buttler T, Heredia FP, Davies IG, Stewart C. *Sarcopenia During Covid-19 Lockdown Restrictions: Long-Term Health Effects of Short-Term Muscle Loss*. *Geroscience*. 2020; 42(6):1547-1578.

KOPPLE JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011 Jan;21(1):66-71.

KRAUSE M, Gerchman F, Friedman R. Coronavirus infection (SARS-CoV-2) in obesity and diabetes comorbidities: is heat shock response determinant for the disease

complications? *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jul 16;12:63. doi: 10.1186/s13098-020-00572-w. PMID: 32690985; PMCID: PMC7364287.

LESSER IA, Nienhuis C. The Impacto of COVID-19 on Physical Activity Behavior and Well-Being of Canadians. *In: J. Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 3899. LI W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003;426:450-454.

LIM S, Shin SM, Nam GE, Jung CH, Koo BK. Proper Management of People With Obesity During the COVID-19 Pandemic. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2020; 29(2): 84-98. LIN W, Hu L, Zhang Y, Ooi JD, Meng T. Single-cell analysis of ACE2 expression in human kidneys and bladders reveals a potential route of 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. bioRxiv; 2020.

LOCKHART SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality?. *Med (N Y)*. 2020;1(1):33-42. doi:10.1016/j.medj.2020.06.005

MACINKO, James; Seixas, Brayan V.; Woolley, Natalia Oliveira; Andrade, Fabiola Bof de; Lima-Costa, Maria Fernanda. Prevalence and characteristics of Brazilians aged 50 and over that received a doctor's diagnosis of COVID-19: the ELSI-COVID-19 initiative. *Cadernos de Saúde Pública*, Nov 2020, Volume 36 elocation e0019032.

MALAVAZOS AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1178-1179. doi: 10.1002/oby.22844. Epub 2020 May 21. PMID: 32314871; PMCID: PMC7264780.

MANCINI, Marcio C. *Tratado de obesidade / Marcio C. Mancini [et. al]. - 2. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.il. ISBN 978-85-277-2769-3.*

MARTINEZ-FERRÁN M, Fernando GG, Fabián SG, Helios PG. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients*. 2020 May 26;12(6):1549.

MORAES, C and ZANESCO, A. "Obesidade no Adulto". *In: RASO, Vagner; GREVE, Julia Maria D'Andrea; POLITO, Marcos Doederlein. Pollock: Fisiologia Clínica do Exercício. Barueri: Manole, 2013, pp. 467-477.*

NARICI M, Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, Grassi B, Baldassarre G, Zuccarelli L, Biolo G, Girolanmo FG, Fiotti N, Dela F, Greenhaff P, Maganaris C. Impacto of Sedentarism Due to the COVID-19 Home Confinement on Neuromuscular, Cardiovascular en Metabolic Health: Physiological and Panthophysical Implications and Recommendations for Physical and Nutritional Countermeasures. *European Journal of Sport Science*, 2020.

NISTALA R, Virginia S. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):F661-F670.

NOGUEIRA CJ, Cortez ACL, Leal SMO, Dantas EHM. Recomendações para Prática de Exercício Físico em face da COVID-19: Uma Revisão Integrativa. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2021;20(1):101-124.

PEIXOTO SV, Sousa MAN, Manbrini JVM, Andrade FB, Malta DC, Costa MFL. Comportamentos em saúde e adoção de medidas de proteção individual durante a pandemia do novo coronavírus: iniciativa ELSI-COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 36 (Supl 3) 13 Nov 2020.

PETRILLI CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J.* 2020;369:m1966.

PHU S, Kirk B, Hassan EB, Vogrin S, Zanker J, Bernardo S, Duque G. The Diagnostic Value of the Short Physical Performance Battery for Sarcopenia. *BMC Geriatrics* 2020; 20 (242)

PINHO CS, Caria ACI, Junior RA, Pitanga FJG. The Effects of the COVID-19 pandemic on Levels of physical fitness. *Rev. Assoc. Bras.* 2020; 66(Supl. 2).

PRAGA M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron* 2017;136(4):273-276.

RHEE, Sang Youl, and Young Seol Kim. "The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications." *Diabetes & metabolism journal* vol. 42,3 (2018): 188-195. doi:10.4093/dmj.2017.0105

ROSEMBERG I H. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-3, 1989.

RUSSO L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407-417. doi:10.1111/imm.13002

SABATINO, A., Regolisti, G., Cosola, C. *et al.* Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 17, 16 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0841-z>.

SAVAGE DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 31 (1977), pp. 107-133.

SHI H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):3015-25. doi: 10.1172/JCI28898. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17053832; PMCID: PMC1616196.

SIKORSKA D, Grzymislawski M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol.* 2017 Apr;68(2):175-180. PMID: 28614766.

SILVA JUNIOR GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2017 Mar;39(1):65-69. Portuguese, English. doi:10.5935/0101-2800.20170011. PMID: 28355395.

SINGH AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. *Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations.* *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004. Epub 2020 Apr 9. PMID:

32298981; PMCID: PMC7195120.

SLOAN CA, Engles HJ, Fahlman MM, Yarandi HE, Davis JE. Effects of Exercise on S IGA and URS in Postmenopausal Women. *Int. J. Sports Med* 2013;34(1): 81-6.

SOLÍS HERRUZO, J.A.; García Ruiz, I.; Pérez Carreras, M.; Muñoz Yagüe, M.T. Non alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006, 98, 844-874.

SOUZA WMM, Bezerra DVB, Reis MS. Exercício Físico durante a Pandemia da COVID-19 para indivíduos com Fator de Risco para Doença Cardiovascular: Benefícios e Segurança. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2021;20(1):93-100.

SOUZA, M.R.A.; Diniz, M.F.F.M.; Medeiros-Filho, J.E.M.; Araújo, M.S.T. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012, 49, 89-96.

SRIKANTHAN P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass is Inversely Associated With Insulin Resistance and Prediabetes. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2011; 96(9): 2898-903.

STENGEL A, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Hofmann T, Bube P, Kobelt P, Rose M, Klapp P. Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV. *Peptides*; 2014 Nov; 61:75-82.

SUI X, Rimm R, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A. A Prospective Study of Cardiorespiratory Fitness and Risk of Types 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care.* 2008; 31(3): 550-5.

TESCH GH. Diabetic nephropathy - is this an immune disorder? *Clin Sci (Lond).* 2017 Jul 31;131(16):2183-2199. doi:10.1042/CS20160636. PMID:28760771.

Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30057153.

VANCINI RL et ali. Recomendações Gerais de Cuidado da Saúde e Prática de Atividade Física Vs. Pandemia da COVID-19. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício.* 2020; 20 (1): 3-16.

WEI M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN, The Association Between Cardiorespiratory Fitness and Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus in Men. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130(2): 89-96.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo nos traz informações acerca do perfil inflamatório, dos dados antropométricos e laboratoriais, além da avaliação do risco de sarcopenia nos pacientes diabéticos e obesos com doença renal crônica em tratamento conservador, mostrando que é preciso seguir com a investigação diagnóstica nesse grupo de pessoas tão susceptíveis a complicações crônicas destas patologias. A partir dos nossos achados, pudemos elaborar dois produtos em forma de artigos que contribuiram para um maior conhecimento científico.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Em virtude da pandemia pela COVID-19, muitas dificuldades técnicas surgiram na coleta de dados para a execução do projeto de pesquisa elaborado em nível de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM). Devido à pandemia, a quantidade de funcionários está reduzida na Universidade Federal de Alagoas e, por esse motivo, não tivemos disponibilidade de técnicos nos laboratórios, onde realizamos a centrifugação e o armazenamento do material biológico (sangue coletado para análise de marcadores inflamatórios) durante todos os dias que promovemos a coleta; o que limitou a nossa amostragem.

Nosso trabalho traz como benefícios maiores informações acerca da complicação da doença renal crônica no diabetes, que é a sarcopenia; com suas repercussões clínicas e metabólicas. Assim, pretendemos contribuir de maneira a oferecer melhor assistência no atendimento e na qualidade de vida dos indivíduos que são acometidos por esse mal.

REFERÊNCIAS GERAIS:

ÁBRIGO, J.; ELORZA, A. A.; RIEDEL, C. A.; VILOS, C.; SIMON, F.; CABRERA, D.; ESTRADA, L.; CABELLO-VERRUGIO, C. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018. doi:10.1155/2018/2063179

AGUIAR, L. K.; LADEIRA, R. M.; MACHADO, I. E.; BERNAL, R. T. I.; MOURA, L. D.; MALTA, D. C. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care** **1**, 44, S151–S167, 2021.

ANAGNOSTIS, P.; GKEKAS, N. K.; ACHILLA, G.; PANANASTASIOU, G.; TAOXIDOU, P.; MITSIOU, M.; KENANIDIS, E.; POTOUPNIS, M.; TSIRIDIS, E.; GOULIS, D. G. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Calcified Tissue International**, v. 107, n. 5, p. 453-463, 2020. doi:10.1007/s00223-020-00742-y.

ALSAHLI, M.; GERICH, J. E. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 133, p. 1-9, 2017. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.033.

BAHAT, G.; YILMAZ, O.; KILIÇ, C.; OREN, M. M.; KARAN, M. A. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. **Journal of Nutrition and Health Aging**, v. 22, n. 8, p. 898-903, 2018. doi: 10.1007/s12603-018-1067-8. PMID: 30272090.

BATSI, J. A.; MACKENZIE, T. A.; BARRE, L. K.; LOPEZ-GIMENEZ, F.; BARTELS, S. J. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 9 p. 1001-1007, 2014. doi:10.1038/ejcn.2014.117.

BATSI, J. A.; VILLAREAL, D. T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 9, p. 513-537, 2018. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.

BARBOSA, P. J. B.; LESSA, I.; ALMEIDA FILHO, N. D.; MAGALHÃES, L. B. N. C.; ARAÚJO, J. Criteria for central obesity in a Brazilian population: impact on metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 407-414, 2006. doi:10.1590/s0066-782x2006001700003.

BAUER, J.; MORLEY, J. E.; SCHOLS, A. M. W. J. et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 5, p. 956-961, 2019. doi:10.1002/jcsm.12483.

BEAUDART, C.; McCLOSKEY, E.; BRUYERE, O. et al. Sarcopenia na prática diária: avaliação e manejo. **BMC Geriatrics**, v. 16, n. 1, p. 170, 2016. doi: 10.1186 / s12877-016-0349-4

BORBA, V. Z. C.; COSTA, T. L.; MOREIRA, C. A.; BOGUSZEWSKI, C. L. Mechanisms of endocrine disease: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. **European Journal of Endocrinology**, v. 180, n. 5, p. R185-R199, 2019. doi:10.1530/EJE-18-0937.

BAUER, J. et al. Sarcopenia: um tempo para a ação. Um documento de posição do SCWD. **Jornal de Caquexia, Sarcopenia e Músculo**, v. 10, n. 5, p. 956-961, 2019. doi: 10.1002 / jcsm.12483.

BRANDÃO, S. et al. **Obesidade e risco de COVID-19: grave**. 1.ed. Recife: Repositório UFPE, 2020. ISBN 978-65-00-05032-5.

CHAGNAC, A.; ZINGERMAN, B.; ROZEN-ZVI, B.; HERMAN-EDELSTEIN, M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. **Nephron**, v. 143, n. 1, p. 38-42, 2019. doi: 10.1159/000499486. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30947190

CHOI, K. M. (2013). Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. **Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)**. 28. 86-89. 10.3803/EnM.2013.28.2.86.

CHIELLE, E.; OTTOBELLI, R. J. Influência do processo inflamatório na concentração sérica de ferro de pacientes em hemodiálise. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, p. 35-40, 2015.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J. et al. Sarcopenia: consenso europeu revisado sobre definição e diagnóstico. **Idade Envelhecimento**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019. doi: 10.1093 / envelhecimento / afy169.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F.; MARTIN, F. C.; MICHEL, J. P.; ROLLAND, Y.; SCHNEIDER, S. M.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; ZAMBONI, M. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Aging**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.. doi: 10.1093/ageing/afq034.

DE CAMPOS, G. C.; LOURENÇO, R. A.; LOPES, C. S. Prevalence of Sarcopenic Obesity and its Association with Functionality, Lifestyle, Biomarkers and Morbidities in Older Adults: the FIBRA-RJ Study of Frailty in Older Brazilian Adults. **Clinics**, v. 30, n. 75, p. e1814, 2020. doi: 10.6061/clinics/2020/e1814. PMID: 33263630; PMCID: PMC7688075.

DE BOER, I. H. et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 98, n. 4, p. S1-S115, 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019

DEFRONZO, R. A. B. P. Do triunvirato ao octeto sinistro: um novo paradigma para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009. doi:10.2337/db09-9028

DENT, E.; MORLEY, J. E.; CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Diretrizes internacionais de Prática Clínica para Sarcopenia (ICFSR): Triagem, Diagnóstico e Gestão. **Journal of Nutrition and Health Aging**, v. 22, p. 1148-1161, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>.

DENT, E.; WOO, J.; SCOTT, D.; HOOGENDIJK, E. O. Sarcopenia measurement in research and clinical practice. **European Journal of Internal Medicine**, v. 90, p. 1-9, 2021. doi:10.1016/j.ejim.2021.06.003.

DOS SANTOS, E. P. et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity classifications and cardiometabolic risks in older women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 59, n. 1 p. 56-61, 2014. doi:10.1016/j.archger.2014.03.012.

DU, W.; CHEN MD, Z.; WANG, X.; CHEN, X. POS-564 Validity of the SARC-F questionnaire to assess sarcopenia in patients with chronic kidney disease. **Kidney**

International Reports, v. 7, n. 2, p. S244, 2022. ISSN: 2468-0249. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.596>.

ECKEL, R. H.; KRAUSS, R. M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. **Circulation**, v. 97, p. 2099-2100, 1998. doi: 10.1161/01.CIR.97.21.2099

EINARSON, T. R.; ACS, A.; LUDWIG, C.; PANTON, U. H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 83, 2018. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.

FAHAL, I. H. Uremic sarcopenia: aetiology and implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 9, p.1655-1665, 2014. doi: 10.1093/ndt/gft070. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23625972.

FIELDING R. A.; VELLAS, B.; EVANS, W. J. et al. Sarcopenia: uma condição não diagnosticada em adultos mais velhos. Definição de consenso atual: prevalência, etiologia e consequências. Grupo de trabalho internacional sobre sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 4, p. 249–256, 2011.

FOX, C. S.; MATSUSHITA, K.; WOODWARD, M. et al. Associações de medidas de doença renal com mortalidade e doença renal em estágio terminal em indivíduos com e sem diabetes: uma meta-análise. **Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1662-1673, 2012. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 61350-6

FRONTERA, W. R.; ZAYAS, A. R.; RODRIGUES, N. Envelhecimento do músculo humano: entendendo a sarcopenia no nível de uma única célula muscular **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 201-207, 2012.

FUKUDA, T.; BOUCHI, R.; TAKEUCHI, T.; TSUJIMOTO, K.; MINAMI, I.; YOSHIMOTO, T.; OGAWA, Y. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2018. doi:10.1186/s12933-018-0700-5.

GAO, F.; ZHENG, K. I.; WANG, X. B.; SUN, Q. F.; PAN, K. H.; WANG, T. Y.; CHEN, Y. P.; TARGHER, G.; BYRNE, C. D.; GEORGE, J.; ZHENG, M. Obesity is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. e72-e74, 2020. doi.org/10.2337/dc20-0682.

GUO, W.; LI, M.; DONG, Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 36, n. 7, p. e3319, 2020. doi:10.1002/dmrr.3319.

GUNGOR, O.; ULU, S.; HASBAL, N. B.; ANKER, S. D.; KALANTAR-ZADEH, K. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 6, p. 1380-1392, 2021. doi:10.1002/jcsm.12839

HAN, A.; BONKSHAN, S. L.; MARCACCIO, S. E.; DEPASSE, J. M.; DANIELS, A. H. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 4, p. 70, 2018. doi: 10.3390/jcm7040070.

HARDING, J. L.; PAVKOV, M. E.; MAGLIANO, D. J.; SHAW, J. E.; GREGG, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, v. 62, n. 1, p. 3-16, 2019. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.

HWANG, B.; LIM, J. Y.; LEE, J.; CHOI, N. K.; AHN, Y. O.; PARK, B. J. Taxa de prevalência e fatores associados à obesidade sarcopênica em idosos coreanos. **Journal of Korean Medical Science**, v. 27, n. 7, p. 748-755, 2012. doi.org/10.3346 / jkms.2012.27.7.748.

HENRY, B. M.; GIUSEPPE, L. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. **International Urology and Nephrology**, v. 52, n. 6, p. 1193-1194, 2020. doi:10.1007/s11255-020-02451-9.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; DO VALE MOREIRA, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, 2020. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.

IDA, S.; KANEKO, R.; IMATAKA, K.; MURATA, K. Association between Sarcopenia and Renal Function in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2019, 2019. doi:10.1155/2019/1365189

ISHII, S.; TANAKA, T.; SHIBASAKI, K.; OUCHI, Y.; KIKUTANI, T.; HIGASHIGUCHI, T.; OBUCHI, S. P.; ISHIKAWA-TAKATA, K.; HIRANO, H.; KAWAI, H.; TSUJI, T.; IJIMA, K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 14, n. 1, p. 93-101, 2014. doi: 10.1111/ggi.12197. PMID: 24450566.

IZZO, A.; MASSIMINO, E.; RICCARDI, G.; DELLA PEPA, G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 183, 2021. doi: 10.3390/nu13010183.

JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B. et al. Chronic kidney Disease: global dimension and perspectives. **Lancet**, v. 382, n. 9888, p 260-272, 2013. doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60687-x.

JIANG, K.; SLEE, A.; DAVENPORT, A. Screening Tests for Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 5, p. 1049-1052, 2020. doi:10.1002/ncp.10597.

KALANTAR-ZADEH, K.; STREJA, E.; KOVESDY, C. P. et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. **Mayo Clinic Proceeding**, v. 85, n. 11, p. 991-1001, 2010. doi:10.4065/mcp.2010.0336.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. CKD WORK GROUP. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.

KIM, J. H.; CHO, J. J.; PARK, Y. S. Relationship between sarcopenic obesity and cardiovascular disease risk as estimated by the Framingham risk score. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 3, p. 264-271, 2015. doi:10.3346/jkms.2015.30.3.264.

KIM, T. N.; PARK, M. S.; KIM, Y. J. et al. Association of low muscle mass and combined low muscle mass and visceral obesity with low cardiorespiratory fitness. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e100118, 2014.

KIRWAN, R.; McCOULOUGH, D.; BUTTLER, T.; HEREDIA, F. P.; DAVIES, I. G.; STEWART, C. Sarcopenia During Covid-19 Lockdown Restrictions: Long-Term Health

Effects of Short-Term Muscle Loss. **Geroscience**, v. 42, n. 6, p. 1547-1578, 2020.

KOPPE, L.; FOUQUE, D.; KALANTAR-ZADEH, K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**. v.10, n.3, p. 479-484, 2019. doi:10.1002/jcsm.12421

KOSOKU, A.; ISHIHARA, T.; IWAI, T.; NISHIDE, S.; KABEI, K.; MAEDA, K.; KUMADA, N.; UCHIDA, J. The Change in Muscle Mass Among Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. **Transplantation Proceedings**, 2022. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2021.08.064>

LAURETANI, F.; RUSSO, C. R.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CAVAZZINI, C.; DI IORIO, A.; CORSI, A. M.; RANTANEN, T.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. J. Alterações nos músculos esqueléticos associadas à idade e seus efeitos na mobilidade: um diagnóstico operacional da sarcopenia. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 5, p. 1851-1860, 1985.

LAVIE, C. J.; ALPERT, M. A.; ARENA, R.; MEHRA, M. R.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. **JACC: Heart Failure**, v. 1, n. 2, p. 93–102, 2013. doi: 10.1016/j.jchf.2013.01.006.

LAVIE, C. J.; MCAULEY, P. A.; CHURCH, T. S.; MILANI, R. V.; BLAIR, S. N. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, p. 134513–54, 2014. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.

LEAL, V. O.; MAFRA, D.; FOUQUE, D.; ANJOS, L. A. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. **Nephrology, Dialysis and Transplantation**, v. 26, n. 4, p. 1354–1360, 2011. doi:10.1093/ndt/gfq487

LEE, S. H.; HYUN, S. G. Measurement and Interpretation of Handgrip Strength for Research on Sarcopenia and Osteoporosis. **Journal of Bone Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 85-96, 2020. doi:10.11005/jbm.2020.27.2.85

LEITNER, L. M.; WILSON, R. J.; YAN, Z.; GÖDECKE, A. Reactive Oxygen Species/Nitric Oxide Mediated Inter-Organ Communication in Skeletal Muscle Wasting Diseases. **Antioxidants Redox Signal**, v. 26, n. 13, p. 700-717, 2017. doi: 10.1089/ars.2016.6942.

LIM, S.; SHIN, S. M.; NAM, G. E.; JUNG, C. H.; KOO, B. K. Proper Management of People With Obesity During the COVID-19 Pandemic. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 29, n. 2, p. 84-98, 2020.

LIN, W.; HU, L.; ZHANG, Y.; OOI, J. D.; MENG, T. Single-cell analysis of ACE2 expression in human kidneys and bladders reveals a potential route of 2019-nCoV infection. **BioRxiv**, 2020.

LU, J. L.; KALANTAR-ZADEH, K.; MA, J. Z.; QUARLES, L. D.; KOVESDY, C. P. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. **Journal of American Society of Nephrology**, v. 25, n. 9, p. 2088-2096, 2014. doi:10.1681/ASN.2013070754.

KIRWAN, R.; MCCOULOUGH, D.; BUTTLER, T.; HEREDIA, F. P.; DAVIES, I. G.; STEWART, C. Sarcopenia During Covid-19 Lockdown Restrictions: Long-Term Health Effects of Short-Term Muscle Loss. **Geroscience**, v. 42, n. 6, p. 1547-1578, 2020.

LIM, S.; SHIN, S. M.; NAM, G. E.; JUNG, C. H.; KOO, B. K. Proper Management of People With Obesity During the COVID-19 Pandemic. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 29, n. 2, p. 84-98, 2020.

MALMSTROM, T. K.; MILLER, D. K.; SIMONSICK, E. M.; FERRUCCI, L.; MORLEY, J. E. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 1, p. 28-36, 2016. doi:10.1002/jcsm.12048.

MARTINEZ-FERRÁN, M.; FERNANDO, G. G.; FABIÁN, S. G.; HELIOS, P. G. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1549, 2020.

MA, Y.; HE, M.; HOU, LS. et al. O papel da escala SARC-F na predição do risco de progressão de COVID-19 em pacientes idosos: um estudo de coorte prospectivo em Wuhan. **BMC Geriatrics**, v. 21, p. 355, 2021.

MASSY-WESTROPP, N.; RANKI, W.; AHERN, M.; KRISHNAN, J.; HEARN, T. C. Measuring Grip Strength in Normal Adults: Reference Ranges and a Comparison of Electronic and Hydraulic Instruments. **The Journal of Hand Surgery**, v. 29, n. 3, p. 514-519, 2004.

MELLO, F. S.; WAISBERG, J.; SILVA, M. L. N. Calf circumference is associated with the worst clinical outcome in elderly patients. **Geriatrics and Gerontology Aging**, v. 10, p. 80-85, 2016.

MORLEY, J. E. et al. Sarcopenia com mobilidade limitada: um consenso internacional. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 6, p. 403-409, 2011. doi: 10.1016/j.jamda.2011.04.014

MORI, K.; NISHIDE, K.; OKUNO, S. et al. Impact of diabetes on sarcopenia and mortality in patients undergoing hemodialysis. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1271-8>.

NARRES, M.; CLAESSEN, H.; DROSTE, S.; KVITKINA, T.; KOCH, M.; KUSS, O.; ICKS, A. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. **PloS One**, v. 11, n. 1, p. e0147329, 2016, doi:10.1371/journal.pone.0147329.

NEVES, P. D. M. M.; SESSO, R. C. C.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; NASICMENTO, M. M. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **Journal of Brazilian Nephrology**, v. 42, n. 2, p. 191-200, 2020. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234.

NICHOLS, G. A.; DÉRUAZ-LUYET, A.; HAUSKE, S. J.; BRODOVICZ, K. G. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Complications**, v. 32, n. 3, p. 291-297, 2018. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.12.003.

NISHIKAWA, H.; ASAI, A.; FUKUNISHI, S. et al. Screening Tools for Sarcopenia. **In Vivo**, v. 35, n. 6, p. 3001-3009, 2021. doi:10.21873/invivo.12595

OSHIMA, M.; SHIMIZU, M.; YAMANOUCHI, M.; TOYAMA, T.; HARA, A.; FURUICHI, K.; WADA, T. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. **Nature Reviews of Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 740-750, 2021. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.

PÉREZ-BAOS, S.; PIETRO-POTIN, I.; ROMAN-BLAS, J. A.; SANCHEZ-PERNAUTE, O.; LARGO, R.; HERRERO-BEAUMONT, G. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 409, 2018.

PUTHUCHEARY, Z. A. et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. **JAMA**, v. 310, n. 15, p. 1591, 2013.

RAVAROTTO, V.; SIMIONI, F.; PAGNIN, E.; DAVIS, P. A.; CALÒ, L. A. Oxidative stress - chronic kidney disease - cardiovascular disease: A vicious circle. **Life Sciences**, v. 210, p. 125-131, 2018. doi:10.1016/j.lfs.2018.08.067

REHMAN, K.; AKASH, M. S. H. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, n. 11, p. 3577-3585, 2017. doi: 10.1002/jcb.26097. Epub 2017 May 31. PMID: 28460155.

SALINERO-FORT, M., SAN ANDRÉS-REBOLLO, F. J.; DE BURGOS-LUNAR, C. et al. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease. **Journal of Diabetes Complications**, v. 30, n. 2, p. 227-236, 2016. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Clannad, 2019. 419p.

SOUZA, V. A.; OLIVEIRA, D.; MANSUR, H. N.; FERNANDES, N. M. S.; BASTOS, M. G. Sarcopenia na doença renal crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, n. 1, p. 98-105, 2015.

SARODNIK, C.; BOURS, S. P. G.; SCHAPER, N. C.; VAN DEN BERGH, J. P.; VAN GEEL, T. A. C. M. The risks of sarcopenia, falls and fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. **Maturitas**, v. 109, p. 70-77, 2018.

TADIC, M.; CUSPIDI, C.; SALA, C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)**, v. 22, n. 6, p. 943-948, 2020. doi:10.1111/jch.13912.

TAKAHASHI, F.; HASHIMOTO, Y.; KAJI, A. et al. Sarcopenia está associada a risco de mortalidade em pessoas com diabetes tipo 2. **Frontier in Endocrinology**, v. 12, p. 783363, 2021. doi:10.3389/fendo.2021.783363

TURKMEN, K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. **International Urology and Nephrology**, v. 49, n. 5, p. 837-844, 2017. doi: 10.1007/s11255-016-1488-4. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28035619.

VIANNA, H. R.; SOARES, C. M. B. M.; TAVARES, M. S.; TEIXEIRA, M. M.; SILVA, A. C. S. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

WONG, E.; BACKHOLER, K.; GEARON, E.; HARDING, J.; FREAK-POLI, R.; STEVENSON, C.; PEETERS, A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Diabetes Endocrinology**, v. 1, n. 2, p. 106-114, 2013. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70046-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee**. Geneva, 1995. [cited 2020 sept 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO Expert Consultation**. Geneva, 2011.

XU, T.; SHENG, Z.; YAO, L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. **Frontiers in Medicine**, v. 11, n. 3, p. 340-348, 2017. doi: 10.1007/s11684-017-0570-3. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791668.

YANG, R.; ZHANG, Y.; SHEN, X.; YAN, S. Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 118, p. 121-129, 2016.

ZHANG, X.; LERMAN, L. O. Obesity and renovascular disease. **American Journal of Renal Physiology**, v. 309, p. F273–F279, 2015. doi: 10.1152/ajprenal.00547.2014

ZHOU, Y.; HELLBERG, M.; SVENSSON, P.; HOGLUND, P.; CLYNE, N. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3-5. **Nephrology, Dialysis and Transplantation**, v. 33, n. 2, p. 342-348, 2018. doi:10.1093/ndt/gfw466.

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 pela 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 à necessidade de mudança de estilo de vida por meio de prática de atividade física para que se reduza o sedentarismo e se 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 uma semana;

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, e 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 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 o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFAL, pelo telefone: (82) 3214- 1041. O CEP se trata 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) responsáve(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição:

Endereço:

Complemento:

Cidade/CEP:

Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr(a).

Endereço:

Complemento:

Cidade/CEP:

Telefone:

Ponto de referência:

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 às 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	<hr/> Nome e Assinatura do Pesquisador pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

ANEXOS**ANEXO I****Questionário SARC – F (traduzido para o português)****FORÇA: O quanto de dificuldade você tem de carregar 5Kg?**

Nenhuma (0 pontos)

alguma (1 ponto)

muita (2 pontos)

não consegue (2 pontos)

AJUDA PARA CAMINHAR: quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?

Nenhuma (0 pontos)

alguma (1 ponto)

muita (2 pontos)

usa apoio (2 pontos)

incapaz (2 pontos)

LEVANTAR-SE DA CADEIRA: o quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?

Nenhuma (0 pontos)

alguma (1 ponto)

muita (2 pontos)

não consegue sem ajuda (2 pontos)

SUBIR ESCADAS: o quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas de 10 degraus?

Nenhuma (0 pontos)

alguma (1 ponto)

muita (2 pontos)

não consegue (2 pontos)

QUEDAS: quantas vezes você caiu no último ano?

Nenhuma (0 pontos)

1 ou 3 quedas (1 ponto)

4 ou mais quedas (2 pontos)

SOMATÓRIO DE PONTOS:

0-3: sem sinais sugestivos de sarcopenia no momento;

4-10: sugestivo de sarcopenia (prosseguir com investigação e diagnóstico completo)

ANEXO II

Protocolo da pesquisa: dados demográficos, antropométricos e bioquímicos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES

AMBULATÓRIO DE NEFROLOGIA
FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS: ADULTO

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Sexo: () M () F

Data da Entrevista: ____/____/____ Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Estado Civil: _____

Nº Prontuário: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Contato: _____

Diagnóstico Provisório/Definitivo: _____

2. DADOS SÓCIOECONÔMICOS

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Tipo de Moradia: _____ Nº de Membros da Família: _____

Renda Familiar: _____

Fornecimento de Água: _____

Tratamento de Água: _____

Acesso ao Serviço de Saúde: _____

Tabagismo: ()S ()N tempo: _____

Etilismo: ()S ()N tempo: _____

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.1 -História da Doença Atual (HDA):

3.2 – Dado Clínicos e Exame Físico médicos:

3.3 – Antecedentes Patológicos:

3.4 – Antecedentes Familiares:

3.5 – Medicamentos em Uso:

MEDICAMENTO/ PRESCRIÇÃO	AÇÃO	INTERAÇÃO DROGA/NUTRIENTE

4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

4.1 – Parâmetros:

Mudança Recente de Peso: () Não () Sim Quanto _____ Tempo _____

Peso Atual: _____ Peso Habitual: _____ % Perda de Peso: _____

Estatura: _____ Circunferência da Cintura: _____

4.2 – Indicadores:

IMC: _____

Peso Ideal: _____

Peso estimado: _____

Altura estimada: _____

5. DADOS BIOQUÍMICOS

Parâmetro	Referência			
Hemoglobina				M= 13 – 18 F= 12 - 16,5
Hematócrito				M= 44 - 54 F= 38 - 47
Glicemia Jejum				< 100
Hemo. Glicada				< 7%
Creatinina				0,4 – 1,3
Clearence de creatinina				M= 85 -130 F= 75 - 115
Uréia				10 - 40

Triglicerídeos				< 150
Colesterol total				< 200
LDL				< 100
HDL				>60
VLDL				< 30
Proteínas totais				6,4 – 8,1
Albumina				3,5 – 5,5
AST				M= <50 F=<35
ALT				M= <50 F= <35
FA				40 – 150
Gama GT				5 – 45
Ptn C reativa				0 – 6,0
Sódio				136 – 145
Fósforo				3,5 – 5,0
Potássio				3,5 – 5,5
Cálcio				8,5 – 10,2
Ferro				40 – 160
Ferritina				H= 20 – 250 M= 20 – 200
PTH (paratormônio)				10-65 pg/mL
25OHVitD				30 – 60 ng/mL
IL-1β				0,56-7,52pg/mL
IL-6				0,2-7,8 pg/mL
IL – 8				< 9,1pg/mL
TNF - α				< 8,1 pg/mL
Microalbuminúria				<30/24h
Proteinúria				<200/24h

Sorologia positiva para: Hepatites B (); C (); VDRL (); HIV ()

6. EXAMES REALIZADOS

6.1. COLETA DE SANGUE: **Data do exame: __/__/__**

7. Métodos de análise dos parâmetros laboratoriais adotados no estudo

Método de análise adotado	Parâmetro avaliado
Método enzimático	Glicemia em jejum Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicosilada Ácido úrico
Fórmula de Friedewald	Colesterol total Lipoproteína de baixa densidade Lipoproteína de alta densidade Triglicérides
Método cinético	Creatinina sérica Ureia sérica
Método turbidimetria	Proteína C reativa Microalbumina urinaria
Método quimioluminescência	Ferritina Cortisol basal
Ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) multiplex	IL-1 β , IL-6, IL- 8, TNF α

ANEXO III

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA****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:**

4

CAAE:

39943920.4.0000.5013

Instituição Proponente:

Faculdade de Medicina da UFAL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 4.834.780**Apresentação do Projeto:**

A nefropatia diabética é a principal causa que leva os pacientes diabéticos à 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. **OBJETIVO:** 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. **MATERIAIS E MÉTODOS:** 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 à COVID-19, 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, IL-6, IL-8, IL-18, TGF- β), marcador de estresse oxidativo, Malondialdeído (MDA) e nível de saúde física com avaliação de força muscular e questionário de qualidade de vida SF-36. Os dados serão tabulados no programa Microsoft Excel® e as análises serão realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS, adotando um nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). **HIPÓTESE:** Após infecção pela COVID-19, pacientes diabéticos obesos com DRC irão apresentar maior proteólise muscular, ocasionando pior resposta de força motora e qualidade de vida que pacientes sem a infecção prévia.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores declararam os seguintes objetivos:

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 à hemodiálise.

Objetivos Secundários:

- 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, IL-6, IL-8, IL-18, TGF- β) 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:

Riscos: 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 à 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:

Trata-se uma emenda solicitando a inclusão de um questionário para a triagem da sarcopenia e um objetivo secundário relacionado a ele: "Investigar a associação entre os marcadores inflamatórios com o risco de sarcopenia em diabéticos com doença renal crônica".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1782863_E1.pdf
- Emenda_Formulario_Sarcopenia.pdf
- Anexo1.pdf
- Anexo2.pdf
- Anexo3.pdf
- Anexo4.pdf
- ProjetoCOVID.pdf
- 974COVIDDRC.pdf
- DECLISENCAOCONFLITOINTERESSE.pdf
- Declara466.pdf
- Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco
- Folha de Rosto

Recomendações:

De acordo com o Manual do Pesquisador (p. 70), são consideradas emendas todas as propostas de modificação ao projeto original, encaminhada ao Sistema CEP/CONEP pela Plataforma Brasil, com a descrição e a justificativa das alterações. As emendas devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, destacando nos documentos enviados os trechos modificados. A emenda será analisada pelas instâncias de sua aprovação final (CEP e/ou CONEP). As modificações propostas pelo pesquisador responsável não podem descaracterizar o estudo originalmente proposto e aprovado pelo Sistema CEP-CONEP. Em geral, modificações substanciais no desenho do estudo, nas hipóteses, na metodologia e nos objetivos primários não podem ser consideradas emendas, devendo o pesquisador responsável submeter novo protocolo de pesquisa para ser analisado pelo Sistema CEP CONEP.

DISCUTIR COM O COLEGIADO.

Durante a avaliação da emenda, observou-se que o cronograma apresentado indica que a coleta já teria sido realizada. Conclui-se, portanto, que o TCLE originalmente proposto já tenha sido apresentado e devidamente assinado.

De acordo com as normas, para além da apresentação do questionário a ser utilizado (apresentado em anexo), as alterações propostas devam ser inseridas E DESTACADAS (grifo nosso) no Projeto e, principalmente, no TCLE, visto que é imprescindível que o participante de pesquisa tenha conhecimento de como se dará sua participação no estudo.

Adicionalmente, visto que o cronograma indica que pesquisa já foi iniciada, é necessário explicar como se dará a submissão do (NOVO) TCLE alterado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Normativamente existem inadequações. Entretanto, para viabilizar a continuidade da pesquisa, as alterações necessárias poderão ser realizadas e a explicação, bem como, o novo TCLE deverão ser submetidos sob a forma de notificação.

Solicitamos o atendimento das recomendações.

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^a. 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_1782863_E1.pdf	27/06/2021 10:30:40		Aceito
Outros	Emenda_Formulario_Sarcopenia.pdf	27/06/2021 10:27:50	Lívia Maria Borges Amaral	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	Carlos Alexandre	Aceito

		21:14:09	Ferreira de Oliveira	
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
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	Declara466.pdf	03/11/2020	Carlos Alexandre	Aceito

Pesquisadores		20:18:16	Ferreira de Oliveira	
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

MACEIÓ, 08 de julho de 2021

Assinado por:

CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI
Coordenador(a)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A.C. Simões, Cidade Universitária

Bairro: CEP: 57.072-900

UF: AL **Município:** MACEIÓ

Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

ANEXO IV

Artigo Submetido a revista: Archives of Endocrinology and Metabolism, qualis B1. O número de identificação do manuscrito é AEM-2022-0154.

ScholarOne Manuscripts™ Livia Maria Borges Amaral Amaral ▾ Instructions & Forms Help Log Out

SciELO Archives of Endocrinology and Metabolism

Home Author Review

Author Dashboard

Author Dashboard

- 1 Submitted Manuscripts >
- Start New Submission >
- Legacy Instructions >
- 5 Most Recent E-mails >

Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
ADM: AE&Moffice, Editorial • Awaiting Admin Processing	AEM-2022-0154	Risk of sarcopenia, inflammation, and muscle strength in diabetic patients with chronic kidney disease. View Submission	09-Apr-2022	11-Apr-2022

[Contact Journal](#)