



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

Karoline Bárbara da Silva Oliveira

Força de prensão palmar e área muscular do braço corrigida como fatores de risco para desfechos clínicos e mortalidade em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Maceió – AL
2023

KAROLINE BÁRBARA DA SILVA OLIVEIRA

Força de preensão palmar e área muscular do braço corrigida como fatores de risco para desfechos clínicos e mortalidade em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

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

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em Ciências Médicas.

Linha de Pesquisa: Doenças crônicas e degenerativas

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Peixoto Campos

Coorientadora: Prof^a. M.a. Cynthia Paes Pereira

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

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

- O48f Oliveira, Karoline Bárbara da Silva.
Força de prensão palmar e área muscular do braço corrigida como fatores de risco para desfechos clínicos e mortalidade em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise / Karoline Bárbara da Silva Oliveira. – 2023.
63 f. : il.
- Orientador: Rodrigo Peixoto Campos.
Co-orientadora: Cynthia Paes Pereira.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2023.
Inclui produto educacional.
- Bibliografia: f. 50-54.
Anexos: f. 55-63.
1. Doença renal crônica. 2. Hemodiálise. 3. Força de prensão palmar. 4. Área muscular do braço corrigida. 5. Hospitalização. 6. Mortalidade. I. Título.

CDU: 616.61

Folha de Aprovação

Karoline Bárbara da Silva Oliveira

Força de prensão palmar e área muscular do braço corrigida como fatores de risco para desfechos clínicos e mortalidade em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 25/04/2023.

Documento assinado digitalmente



RODRIGO PEIXOTO CAMPOS
Data: 18/10/2023 14:59:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rodrigo Peixoto Campos
Universidade Federal de Alagoas- FAMED/UFAL

Orientador

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente



FLAVIO TELES DE FARIAS FILHO
Data: 21/10/2023 15:54:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Flávio Teles de Farias Filho
Universidade Federal de Alagoas- FAMED/UFAL
Examinador interno

Documento assinado digitalmente



JULIANA CELIA DE FARIAS SANTOS
Data: 18/10/2023 16:55:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dr^ª. Juliana Célia de Farias Santos
Universidade Federal de Alagoas- FAMED/UFAL
Examinador interno

Documento assinado digitalmente



SAMARA BOMFIM GOMES CAMPOS
Data: 18/10/2023 16:37:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dr^ª. Samara Bonfim Gomes Campos

Faculdade de Nutrição/ Universidade Federal de Alagoas – FANUT/UFAL
Examinador externo

Dedico essa dissertação e minha trajetória acadêmica às minhas avós (*in memoriam*) que são a minha força e a razão de tudo. O caminho percorrido e o que virá, foi e sempre será por elas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por planejar e abençoar todos os meus passos, se fazer presente em cada detalhe da minha vida e me permitir viver este momento. Ele é o centro de tudo, tudo que me disponho a fazer entrego nas mãos dele. Gratidão a Deus por me acompanhar neste processo e nos momentos difíceis me lembrar que a tempestade nunca será maior que a promessa.

À minha mãe (Ivaldiza da Silva) que tanto lutou como uma verdadeira guerreira para educar-me e transmitir-me os verdadeiros valores da vida, fazendo de mim quem sou hoje. Que esteve ao meu lado durante esses 2 anos de mestrado, vivendo os altos e baixos junto comigo. Mãe, a você devo tudo!

À minha tia/ mãe e melhor amiga (Ivanuzia da Silva) que ao longo da vida me ensinou que respeito, humildade e determinação nos levam a lugares inimagináveis. Ela que me apoia em tudo que faço e vibra com cada conquista minha. Este sonho não é meu, é nosso.

Agradeço aos familiares e amigos que torceram por mim e me incentivaram desde o início.

Ao meu orientador Professor Dr^o. Rodrigo Peixoto Campos, pelo conhecimento a mim transmitido, pela paciência e auxílio fundamental durante todo este processo, desde a elaboração do projeto até a defesa.

À minha coorientadora e amiga Professora M.a. Cynthia Paes Pereira, um exemplo de profissional. Quem me apresentou a nutrição renal de forma tão humanizada ainda durante a graduação e desde então segue me auxiliando na vida acadêmica. Sou grata por acreditar na realização dos meus sonhos junto comigo.

Ao Professor Dr^o. Thyago Proença de Moraes pelo apoio no processamento dos dados e análise estatística.

À nutricionista Mariana Pimentel e a aluna Nara Kelly pelo auxílio durante a coleta de dados.

Aos pacientes renais crônicos que aceitaram participar do estudo, foram extremamente solícitos e mais uma vez me ensinaram muito mais do que imaginei. É sempre um prazer estar com eles.

Ao Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Misericórdia de Maceió e a Clínica de Doenças Renais do Hospital Sanatório, bem como a todos os profissionais envolvidos.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (PPGCM/FAMED/UFAL) do qual orgulho-me em ter sido discente. Agradeço aos professores, coordenação e secretaria do programa pela presteza ao longo desses 2 anos.

O mestrado é um sonho realizado, uma conquista imensurável. Como Roy T. Bennet citou “Grandes coisas acontecem para aqueles que não param de acreditar, tentar, aprender e ser gratos”.

A todos que me apoiaram e contribuíram para que esse momento chegasse, minha eterna gratidão!

Karoline Bárbara da Silva Oliveira

“Levanta-te, pois a ti pertence este negócio e nós somos contigo. Tem bom ânimo e faze-o.”

Esdras 10:4

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica (DRC) afeta negativamente a saúde muscular com consequente redução da força muscular especialmente em pacientes submetidos à hemodiálise (HD), contribuindo para o pior prognóstico da DRC e desfechos adversos. **OBJETIVOS:** **METODOLOGIA:** Coorte prospectiva de 300 pacientes com DRC em HD entre 18 e 80 anos. A FPP foi considerada reduzida quando <26kg para homens e <16kg para mulheres. Os participantes com valores de AMBc \leq percentil 15 de acordo com o sexo e a faixa etária foram considerados com AMBc reduzida. Os participantes foram acompanhados por pelo menos 9 meses. Os desfechos clínicos investigados foram hospitalizações, eventos cardiovasculares e óbito. Para investigar a associação entre a FPP e AMBc reduzidas com desfechos clínicos, foram realizadas análises univariadas e multivariadas com modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox. **RESULTADOS:** Ambos FPP e AMBc reduzidas foram mais prevalentes em homens do que em mulheres (50% vs 25,3% $p=0,035$ e 37,7% vs 8,3% $p<0,001$, respectivamente). As hospitalizações ocorreram em 85 (37,6%) pacientes com FPP reduzida (RR multivariável 7,02; IC 95% 3,0-16,43; $p<0,001$) e 51 (40,0%) pacientes com AMBc reduzida (RR 1,65; IC 95% 1,02-2,66; $p=0,041$). Eventos cardiovasculares ocorreram em 33 (14,6%) pacientes com FPP reduzida (RR multivariável 3,93; IC 95% 1,15-13,38; $p=0,029$) e 23 (16,7%) pacientes com AMBc reduzida (RR multivariável 2,92; IC 95% 1,31-6,50; $p=0,009$). Óbitos ocorreram em 18 (8,0%) pacientes com FPP reduzida (RR multivariável 4,09; IC 95% 0,51-32,77; $p=0,185$) e 14 (10,1%) pacientes com AMBc reduzida (4,08; IC 95% 1,22-13,67; $p=0,022$). **CONCLUSÃO:** Pacientes com DRC em HD identificados com FPP e AMBc reduzidas tiveram maior risco de hospitalizações e eventos cardiovasculares. Foi observada maior incidência de hospitalizações, eventos cardiovasculares e óbito naqueles com FPP e/ou AMBc reduzidas, em relação aos participantes com FPP e AMBc normais. Além disso, a mortalidade foi significativamente associada com AMBc reduzida.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Hemodiálise. Força de preensão palmar. Área muscular do braço corrigida. Hospitalização. Mortalidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic kidney disease (CKD) negatively affects muscle health with a consequent reduction in muscle strength especially in patients undergoing hemodialysis (HD), contributing to the worse prognosis of CKD and adverse outcomes. **OBJECTIVES:** To investigate the association of reduced hand grip strength (HGS) and corrected arm muscle area (cAMA) in patients with CKD on HD and the risk of hospitalizations, cardiovascular events, and all-cause mortality. **METHODS:** Prospective cohort of 300 CKD HD patients between 18 and 80 years old. HGS was considered reduced when <26kg for men and <16kg for women. Participants with cAMA values \leq 15th percentile according to gender and age group were considered as reduced. The participants were followed up for at least 9 months. Clinical outcomes investigated were hospitalizations, cardiovascular events, and death. To investigate the association between reduced HGS and cAMA with clinical outcomes, univariate and multivariable analyses were performed with Cox proportional hazards regression models. **RESULTS:** Both reduced HGS and cAMA were more prevalent in men than women (50% vs 25.3% $p=0.035$ and 37.7% vs 8.3% $p< 0.001$, respectively). Hospitalization occurred in 85 (37.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 7.02; 95% CI 3.0-16.43; $p<0.001$) and 51 (40.0%) patients with reduced cAMA (HR 1.65; 95% CI 1.02-2.66; $p=0.041$). Cardiovascular events occurred in 33 (14.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 3.93; 95% CI 1.15-13.38; $p=0.029$) and 23 (16.7%) patients with reduced cAMA (multivariable HR 2.92; 95% CI 1.31-6.50; $p=0.009$). Death occurred in 18 (8.0%) patients with reduced HGS (multivariable HR 4.09; CI 95% 0.51-32.77; $p=0.185$) and 14 (10.1%) patients with reduced cAMA (4.08; 95% CI 1.22-13.67; $p=0.022$). **CONCLUSION:** CKD patients on HD with reduced HGS and cAMA were at risk for hospitalizations and cardiovascular events. A higher incidence of hospitalizations, cardiovascular events and death was observed in those with reduced HGS and/or AMBc, compared to participants with normal HGS and AMBc. In addition, death was associated with reduced cAMA, but not for HGS.

Keywords: Chronic kidney disease. Hemodialysis. Handgrip strength. Corrected arm muscle area. Hospitalization. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Critérios diagnósticos da doença renal crônica (DRC).....	18
Figura 1. Estadiamento e progressão da DRC com base na taxa de filtração glomerular e albuminúria.....	19
Figura 2. Distribuição dos desfechos comumente apresentados na DRC em HD em ordem crescente de gravidade.....	21
Quadro 2. Fatores etiológicos da depleção de massa muscular na DRC relacionados ao balanço proteico negativo.....	22

LISTA DE TABELAS

Table 1. Baseline patient's characteristics.....	38
Table 2. Clinical and laboratory characteristics according to handgrip strength (HGS).....	39
Table 3. Clinical and laboratory characteristics according to corrected arm muscle area (cAMA).....	39
Table 4. Cox regression for analysis of the association between handgrip strength (HGS) and hospitalizations, cardiovascular events, and death.....	40
Table 5. Cox regression for analysis of the association between corrected arm muscle area (cAMA) and hospitalizations, cardiovascular events, and death.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMBc	Área Muscular do Braço corrigida
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BIA	Bioimpedância Tetrapolar
CBD	Censo Brasileiro de Diálises
CB	Circunferência do Braço
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons
CDR	Clínica de Doenças Renais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DRC	Doença Renal Crônica
DM	Diabetes Mellitus
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Crônica
DEP	Desnutrição Energético Proteica
EAV	Enxertos Arteriovenosos
FPP	Força de Preensão Palmar
FAV	Fístula Arteriovenosa
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
NADH	Nicotinamida
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pmp	Partes por milhão da população
PTH	Paratormônio
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RR	Razão de Riscos
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

TRS	Terapia Renal Substitutiva
TCA	Ácido Tricarboxílico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 Doença Renal Crônica (DRC)	17
3.2 Doença Renal Crônica em estágio 5.....	20
3.3 Disfunção do metabolismo mitocondrial e depleção muscular na DRC em hemodiálise (HD).....	21
3.4 Redução da força muscular na DRC.....	22
3.5 Desnutrição energético proteica (DEP) em estágios avançados da DRC.....	22
3.6 Força de preensão palmar como método de avaliação da força muscular.....	24
3.7 Depleção muscular avaliada pela equação estimativa da área muscular do braço corrigida (AMBc).....	26
4 METODOLOGIA	27
4.1 Desenho do estudo.....	27
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	27
4.3 Aspectos éticos.....	28
4.4 Coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais.....	28
4.5 Aferição da Força de Preensão Palmar (FPP)	29
4.6 Avaliação da Área Muscular do Braço corrigida (AMBc)	29
4.7 Acompanhamento dos pacientes quanto aos desfechos clínicos investigados.....	30
4.8 Análise estatística.....	31
5 PRODUTOS.....	31
5.1 Artigo 1: Handgrip strength and corrected arm muscle area as risk factors for clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease on hemodialysis.....	31
6 CONCLUSÃO.....	49
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
ANEXOS.....	55

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma patologia multifatorial que afeta aproximadamente 10% da população mundial. Caracteriza-se pela perda progressiva da função renal com redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou lesão do parênquima renal mantidos por um período ≥ 3 meses (MATSUSHITA et al., 2022; FORBES E GALLAGHER, 2020). A DRC é geralmente assintomática e na maioria dos casos somente é detectada quando atingidos estágios mais avançados da doença, sendo classificada conforme com os critérios de causa, TFG e albuminúria (AMMIRATI, 2020; LAMEIRE et al., 2021).

Os critérios de classificação da DRC são imprescindíveis para definição do tratamento específico a fim de retardar sua progressão (LAMEIRE et al., 2021). A hipertensão arterial e o diabetes continuam sendo as principais causas de DRC e contribuem consideravelmente para a falência renal que ocorre quando a TFG atinge valores < 15 ml/min/1,73m², fazendo-se necessária a adoção de terapia renal substitutiva (TRS). Dentre os tipos de TRS a hemodiálise (HD) é o principal método adotado, utilizada por 94,2% dos pacientes em diálise atualmente (CHEVALIER, 2018; NERBASS et al., 2022).

Pacientes com DRC em hemodiálise (HD) apresentam fatores peculiares da patologia, bem como do processo dialítico que contribuem para o declínio nutricional como a acidose metabólica, anemia, aumento do estresse oxidativo, hipercatabolismo, estado inflamatório crônico, redução da síntese proteica muscular, alterações hormonais e a perda de nutrientes essenciais durante a diálise. Estes pacientes apresentam um alto risco de depleção muscular não somente em virtude do envelhecimento, mas como resultado da DRC e da ingestão dietética inadequada (MACLAUGHLIN; FRIEDMAN; IKIZLER, 2022; CHEN et al., 2022).

Além da DRC afetar negativamente a saúde muscular, também favorece a redução da força muscular devido à atrofia das fibras musculares (FAHAL, 2014). Os pacientes com DRC em HD apresentam diminuição do conteúdo mitocondrial muscular e da capacidade oxidativa, além da supressão da atividade de diversas enzimas mitocondriais levando a uma produção energética prejudicada, aumento do estresse oxidativo e redução da capacidade funcional (ERTUGLU et al., 2022).

A Desnutrição Energético-proteica (DEP) é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes na DRC, envolvendo a perda significativa das reservas musculares e energéticas. Isto resulta de um desequilíbrio entre a degradação e síntese de proteínas musculares,

ocorrendo a supressão da síntese proteica concomitante ao aumento da degradação de proteínas do tecido muscular (CARRERO et al., 2018; SERRANO et al; 2022).

A atrofia e fraqueza muscular induzidas pela DRC estão associadas ao aumento do número de internações e reinternações hospitalares, diminuição da qualidade de vida e altas taxas de morbidade e mortalidade por todas as causas, além do risco de sarcopenia, quedas e fraturas relacionadas à redução da força muscular e aumento da fragilidade nestes pacientes (PAWLACZYK et al., 2022; WANG E MICTH, 2014; YAMANDA et al., 2021). Estima-se que ao longo dos próximos anos a DRC seja uma das principais causas de óbitos no mundo, saindo da 16ª colocação para a 5ª até 2040 (FOREMAN, et al., 2018).

Pacientes com DRC submetidos à hemodiálise estão suscetíveis à perda de massa muscular e redução da força muscular em virtude das alterações metabólicas e nutricionais que estes apresentam, podendo impactar negativamente na qualidade de vida resultando em um menor tempo de sobrevida, além de aumentar o risco para desfechos clínicos desfavoráveis.

Diante disto, o presente estudo objetivou investigar a associação entre a redução da força de prensão palmar (FPP) e da área muscular corrigida do braço (AMBc) e o risco de hospitalizações, eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC em HD.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre a redução da força de preensão palmar (FPP) e da área muscular corrigida do braço (AMBc) e o risco de hospitalizações, eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC em HD.

2.2 Objetivos Específicos

- Coletar dados demográficos, clínicos e laboratoriais da amostra estudada;
- Mensurar a FPP para avaliação da força muscular dos participantes;
- Aferir a circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT) para avaliação da depleção de massa muscular através da equação estimativa da AMBc;
- Acompanhar todos os participantes do estudo por pelo menos 9 meses, registrando a incidência de hospitalizações com exceção de causas eletivas, eventos cardiovasculares e óbitos por todas as causas, com data e etiologia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A DRC caracteriza-se pela perda progressiva da função renal com redução da taxa de TFG e/ou lesão do parênquima renal mantidos por um período ≥ 3 meses. Os critérios diagnósticos da DRC baseiam-se na TFG, marcadores bioquímicos como Albuminúria e proteinúria, além dos exames de imagem que podem identificar lesão do parênquima renal. A TFG reduzida, na maioria das vezes é estimada através da concentração sérica de creatinina do paciente (SCOTT et al., 2021).

O quadro 1 a seguir, destaca os principais critérios diagnósticos da DRC. Ressalta-se que um único critério sustentado por um período ≥ 3 meses é suficiente para identificá-la.

Quadro 1. Critérios diagnósticos da doença renal crônica (DRC)

TFG reduzida	Marcadores importantes no rastreio de lesão renal
TFG ≤ 60 mL/min/1,73m ²	<ul style="list-style-type: none"> - Albuminúria (UACR >30mg/g; UAE: >30mg/24h); - Proteinúria (PR/CR >150mg/g; UPE >150mg/24h); - Alterações histológicas na biópsia renal; - Alterações no sedimento urinário; - Alterações estruturais detectadas por exames de imagem; - Desordens hidroeletrólíticas ou outras de origem tubular; - Histórico de transplante renal.
TFG: taxa de filtração glomerular; UACR: proporção de albumina urinária para creatinina em uma amostra aleatória de urina; EAU: excreção de albumina urinária de 24 horas; PR/CR: relação proteína/creatinina em amostra aleatória de urina; UPE: excreção de proteína urinária de 24 horas.	

Fonte: KDIGO 2012; adaptado de Master et al (2022).

A DRC acomete cerca de 10% da população mundial (AMMIRATI, 2020). De acordo com os dados publicados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) no último Censo Brasileiro de Diálises, o índice de pacientes com DRC têm aumentado consideravelmente nas últimas décadas, bem como a incidência de pacientes em diálise, saindo de 45.557 em 2001 para 148.363 em 2021. A hemodiálise continua sendo o método de tratamento mais adotado, sendo utilizado por 94,2% dos pacientes. (NERBASS et al., 2023; GOUVÊA et al., 2022).

De acordo com o *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (KDIGO, 2012) diversos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da DRC como a idade avançada, histórico familiar, etnia, nível socioeconômico, obesidade, tabagismo, insuficiência renal aguda, doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), infecções sistêmicas incluindo hepatites B e C e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções urinárias de repetição, uropatias obstrutivas, drogas nefrotóxicas, dentre outros fatores. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM) são as principais causas (MASTER et al., 2022).

De maneira geral a DRC é classificada em 5 estágios clínicos com base na TFG e sua progressão baseada na Albuminúria, conforme exposto na figura 1.

Figura 1. Estadiamento e progressão da DRC com base na taxa de filtração glomerular e Albuminúria.

Prognóstico da DRC baseado nos estágios da TFG e albuminúria: KDIGO 2012				Estágios da Albuminúria		
				A1 Normal a levemente elevado	A2 Moderadamente elevado	A2 Severamente elevado
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
Estágios da TFG(ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥ 90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuído	45-59			
	G3b	Moderadamente a severamente diminuído	30-44			
	G4	Severamente diminuído	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

Fonte: KDIGO, 2012.

O estágio 1 corresponde à fase de lesão renal com função renal normal, no estágio 2 o indivíduo possui lesão do parênquima renal e começa a apresentar redução da TFG. No estágio 3, os pacientes apresentam lesão renal e uma redução significativa da TFG. O estágio 4 envolve lesão renal e insuficiência grave. Entre os estágios 1 a 4 os pacientes são mantidos em tratamento conservador. O estágio 5 da DRC corresponde ao estágio de falência renal onde os rins já não exercem suas funções, sendo necessária a adoção de terapia renal substitutiva. (CUPPARI; AVESANI; KAMIMURA, 2013; KDIGO, 2022).

Para Master et al (2022) em associação à TFG, a albuminúria é considerada um importante marcador na avaliação do prognóstico da DRC pois permite estimar o risco de progressão da disfunção renal. A redução da TFG e o aumento da albuminúria estão intimamente relacionadas a eventos adversos como mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e progressão para estágios avançados da DRC.

Visto que a DRC e suas complicações exercem impacto significativo na qualidade de vida destes indivíduos, há a necessidade do planejamento e enfrentamento desta patologia no Brasil buscando retardar seu surgimento como também contribuindo para melhores desfechos da patologia. A detecção precoce da doença e o tratamento adequado ainda nos estágios iniciais, auxiliam no retardo de sua progressão e minimizam os riscos de desfechos deletérios

envolvendo o maior risco de morbimortalidade e doenças cardiovasculares (MARINHO et al., 2017).

3.2 Doença Renal Crônica em estágio 5

Ao atingir o estágio mais avançado da DRC (TFG $<15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) os rins já não conseguem manter a homeostase do organismo e a TRS por diálise ou transplante deve ser adotada. A hemodiálise é o método de TRS mais adotado mundialmente (BELLO et al., 2022).

O último Censo Brasileiro de Diálises (CBD) publicado em 2022 referente ao levantamento realizado pela SBN no ano de 2021, enfatiza que a taxa de incidência e prevalência de pacientes em diálise crônica continua aumentando com o passar dos anos. Em 10 anos, mais de 100 mil pacientes entraram em diálise. As taxas estimadas de prevalência e incidência de pacientes por milhão da população (pmp) foram 696 e 224 respectivamente, maiores do que em 2020.

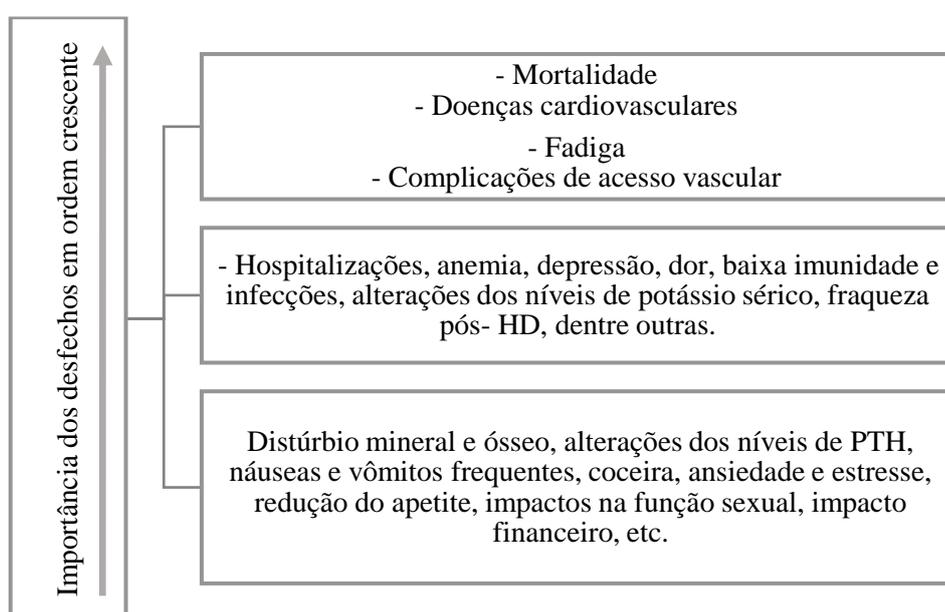
Dos 41.417 pacientes incluídos no censo, 94,2% estavam em HD (destes 1,8% em hemodiafiltração), apenas 5,8% em diálise peritoneal - DP e 21% na lista de espera para transplante (NERBASS et al., 2022). A tendência de aumento observada ao longo dos últimos anos, persistiu em 2021. O CBD destaca ainda que a HAS e DM continuam sendo as principais patologias responsáveis pela incidência de DRC e sua progressão para o estágio dialítico.

De acordo com Evans et al (2022) A progressão da DRC está intimamente associada a resultados clínicos indesejáveis. Conforme a patologia progride, o risco de doença cardiovascular aumenta acentuadamente, de forma que 50% dos pacientes com DRC, especialmente nos estágios mais avançados (estágio 4-5), apresentam doença cardiovascular. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recentemente publicou que a estimativa global anual de mortes para pacientes com DRC é de 5 a 10 milhões e as comorbidades associadas contribuem indiretamente para o aumento da mortalidade.

A mortalidade entre os pacientes em HD é consideravelmente maior em comparação aos seus equivalentes na população geral. A doença cardiovascular afeta mais de dois terços dos pacientes em HD, sendo a principal causa de morbidade e responsável por cerca de 50% dos óbitos. O monitoramento dos resultados clínicos apresentados pelos pacientes é essencial para o desenvolvimento de estratégias que reduzam o risco de complicações graves (BELLO et al., 2022). Diversas complicações são comumente observadas em pacientes submetidos à

hemodiálise, desde as mais simples que impactam negativamente no tratamento do paciente até desfechos graves como doenças cardiovasculares e mortalidade. Diante disso, é crucial ter um olhar voltado para a importância dessas complicações, buscando evitar assim desfechos mais graves. A figura 4 a seguir, destaca as principais complicações apresentadas por pacientes com DRC em HD em ordem crescente de importância/ gravidade para o paciente, familiares e equipe clínica de saúde (TONG et al., 2013).

Figura 2. Distribuição dos desfechos comumente apresentados na DRC em HD em ordem crescente de gravidade.



Fonte: Autora, 2023.

A fadiga, mortalidade, complicações de acesso vascular e doenças cardiovasculares são os principais resultados apresentados por pacientes com DRC em HD. Além destes, o maior número de hospitalizações, restrição da mobilidade, excesso de peso e infecções também estão dentre as principais complicações apresentadas por estes pacientes. Uma das causas contribuintes para um pior prognóstico da DRC é a falta de conscientização sobre a doença, tanto por pacientes quanto por profissionais de saúde. O cuidado de pacientes com DRC submetidos à HD deve envolver estratégias que contribuam para a melhor qualidade de vida e melhor prognóstico da patologia (BELLO et al., 2022; BRAUN E KHAYAT, 2021).

3.3 Disfunção do metabolismo mitocondrial e depleção muscular na DRC em HD

Anormalidades no metabolismo energético muscular com disfunção mitocondrial, são bem conhecidas em pacientes com DRC em estágios mais avançados, especialmente aqueles em HD.

A nível celular, o aumento do estresse oxidativo comumente apresentado por pacientes com DRC, danifica as mitocôndrias das células musculares e desencadeia a peroxidação lipídica dos produtos da beta-oxidação causando ainda mais danos à célula muscular. A ineficiência da enzima piruvato desidrogenase junto à beta-oxidação não podem suprir o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), resultando na redução da produção ATP. Com isso, o acúmulo de piruvato aumenta a carga de lactato na célula, ocasionando a fadiga muscular (ERTUGLU, et al., 2022).

Além disso, a diminuição do metabolismo da nicotinamida (NADH) e o comprometimento da cadeia transportadora de elétrons (CTE), prejudicam ainda mais a produção de energia celular contribuindo para o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS). O dano mitocondrial ocasionado por esta reação celular estimula a mitofagia e reduz a biogênese mitocondrial, resultando na diminuição da síntese de proteínas musculares e perda de energia com degradação das proteínas musculares, características da DRC, especialmente em estágios mais avançados (ERTUGLU et al., 2022; COSTA et al., 2019; SABATINO et al., 2020).

Estas anormalidades interferem negativamente nas reservas musculares, favorecendo a depleção muscular. Além da DRC ser uma patologia associada ao estado inflamatório crônico e aumento do estresse oxidativo, o balanço proteico negativo com o aumento da degradação de proteínas e redução da síntese proteica, característico de pacientes com DRC, também contribui consideravelmente para a redução de massa muscular e suas consequências como fadiga, redução da força muscular e da capacidade física, diminuição da mobilidade, dentre outras complicações (SABATINO et al., 2020). O quadro 2 destaca os principais fatores relacionados ao balanço proteico negativo, que contribuem para a degradação de massa muscular em pacientes com DRC.

Quadro 2. Fatores etiológicos da depleção de massa muscular na DRC relacionados ao balanço proteico negativo.

Aumento da degradação de proteínas	<ul style="list-style-type: none"> - Menor ingestão de energética e proteica; - Estado inflamatório crônico; - Aumento do estresse oxidativo;
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Acidose metabólica; - Deficiência de vitamina D.
Redução da síntese proteica	<ul style="list-style-type: none"> - Estilo de vida sedentário; - Redução da ingestão energética e proteica (redução do apetite e dietas restritivas principalmente em dias de HD); - Alterações hormonais; - Envelhecimento precoce; - Diminuição do estímulo regenerativo; - Perda de aminoácidos e proteínas durante a sessão de HD.

Fonte: Autora, 2023.

3.4 Redução da força muscular e doença renal crônica

A fraqueza muscular é frequentemente relatada por pacientes com DRC levando à redução da qualidade de vida e maior risco para mortalidade (DE SOUZA, 2015).

A HD contribui para efeitos deletérios como a deterioração musculoesquelética ocasionando atrofia muscular e fraqueza muscular generalizada que impactam em limitações funcionais importantes. A má nutrição, depleção de trifosfato de adenosina (ATP) e glicogênio, transporte inadequado de oxigênio em virtude da anemia, acidose metabólica, distúrbio eletrolítico, alteração no estilo de vida e perda de massa muscular são os principais fatores envolvidos na redução da força muscular nestes pacientes (COSTA et al., 2019).

A aferição da força de preensão manual tem sido cada vez mais utilizada na avaliação da força muscular em pacientes com DRC em HD. A FPM é um indicador útil na avaliação de alterações do estado geral de saúde, mortalidade precoce por todas as causas, mortalidade cardiovascular e redução da capacidade funcional (SOYSAL et al., 2019).

3.5 Desnutrição energético-proteica em estágios avançados da DRC

A desnutrição energético-proteica (DEP) é considerada um distúrbio nutricional e metabólico, caracterizado pelo catabolismo desordenado de proteínas corporais e estoques de energia onde os pacientes apresentam redução significativa da massa muscular, podendo cursar com caquexia e sarcopenia. A DEP é multifatorial em pacientes com doença renal

crônica e pode contribuir para internações hospitalares, doenças cardíacas, aumento da fragilidade e mortalidade (CHENG, 2021).

A desnutrição energético proteica envolve a redução da massa muscular e da força física e associa-se com a incidência e duração de internações hospitalares, além de ser um fator de risco significativo para diversas complicações clínicas observadas na DRC. (BENVENHO et al., 2022; BOUSQUET-SANTOS; DA COSTA; ANDRADE, 2019).

Dentre os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da DEP na DRC, estão a perda de nutrientes durante as sessões de HD, anemia, acidose metabólica, anorexia, redução gradativa da função renal, comorbidades, aumento do estresse oxidativo com o acúmulo de radicais livres, inflamações e/ou infecções, diminuição da ingestão de nutrientes essenciais. A DEP na DRC contribui para o aumento do número de infecções, maior fragilidade, caquexia, depressão, sarcopenia e doenças cardiovasculares, estando essas complicações intimamente relacionadas com o aumento da morbidade e mortalidade nestes pacientes (RAMY et al., 2020; MACLAUGHLIN; FRIEDMAN; IKIZLER, 2022).

A prevalência mundial de DEP na DRC varia de 11% a 54% nos estágios 3-5 e 28% a 54% dos pacientes hemodialisados. A desnutrição é uma ameaça muito maior em pacientes com DRC em HD do que o excesso de peso ou obesidade. O complexo DEP/ inflamação e a tríade de perda de nutrientes essenciais, redução da ingestão alimentar e a degradação de massa muscular, são nutricionalmente os fatores de risco mais importantes a serem observados em pacientes submetidos à diálise (CARRERO et al 2018; RAMY et al., 2020).

Segundo Da Silva et al (2021) além das alterações metabólicas e nutricionais, pacientes hemodialisados também apresentam consequências nutricionais advindas do processo dialítico com perda de vitaminas, minerais, eletrólitos e principalmente proteínas durante as sessões de diálise. O tempo de tratamento por HD também favorece a depleção de massa muscular nesses pacientes, redução da qualidade de vida e pior prognóstico da DRC (BENVENHO et al., 2022).

3.6 Força de preensão manual como método de avaliação da força muscular

A avaliação da força de preensão manual é utilizada para mensurar a força muscular especialmente nos membros superiores, através do dinamômetro (SHIRATORI, et al., 2014). A FPM possui diversas finalidades e sua utilização prática clínica é recomendada para avaliar a redução da capacidade funcional que pode impactar negativamente no prognóstico de diversas patologias. Além disto, a medida da FPM também pode ser utilizada como um

indicador de força global e avaliação do estado geral de saúde, sendo comumente utilizada em ambientes profissionais, na avaliação física de atletas, para avaliar o nível de reabilitação física, dentre outras aplicações em que a FPM pode estar inserida (HAKKINEN, et al, 2006).

Apesar de ainda ser pouco utilizada na prática clínica, a FPM é um método de avaliação da força muscular bem estabelecido (SHIRATORI et al., 2014; ALLEY et al., 2014). Existem atualmente vários equipamentos disponíveis para avaliação da FPM, entretanto a dinamometria ainda é mais utilizada em pesquisas.

O dinamômetro hidráulico Jamar® é o equipamento mais adotado e amplamente citado na literatura, considerado padrão ouro na avaliação da força de preensão manual. Entretanto, a validade e confiabilidade de outros equipamentos têm sido cada vez mais testadas. Um estudo que investigou a validade e confiabilidade do dinamômetro hidráulico Saehan® em comparação ao dinamômetro Jamar® na população adulta, identificou validade concorrente entre esses dinamômetros e o Saehan® demonstrou-se um importante instrumento para a avaliação da FPM nas mãos direita ($r=0,976$) e esquerda ($r=0,986$). A confiabilidade entre os dois também demonstrou correlação significativa com $r=0,985$ para o dinamômetro Jamar e $r=0,981$ para o dinamômetro Saehan (REIS E ARANTES, 2011).

A FPM vem sendo cada vez mais associada à morbimortalidade em diversas condições clínicas. Esta medida é obtida a partir da aferição da contração de força isométrica da musculatura da mão, com o paciente sentado e os pés totalmente apoiados no chão, joelhos em posição de 90°, cotovelo flexionado em um ângulo de 90° e antebraço posicionado junto ao corpo. Devendo ser aplicada força máxima por três vezes seguidas no dinamômetro e adotado o maior valor obtido entre as 3 repetições (FEES, 1992; CUPPARI, 2013).

Na DRC a progressão da doença, os fatores peculiares da patologia e seus impactos na saúde muscular favorecem a redução da força física. Na diretriz de práticas clínicas para nutrição na DRC, a FPM foi apontada como um método confiável para avaliação da função física destes pacientes, além do risco de mortalidade precoce. (ILKLIZER et al., 2020). Entretanto, estudos envolvendo pacientes com DRC tem utilizado diversos de pontos de corte para avaliação da redução de força muscular através deste parâmetro (LEAL E MAFRA, 2020).

Um estudo populacional realizado com 20.847 participantes, investigou a sensibilidade dos principais pontos de corte utilizados para avaliação da FPM e evidenciou que o ponto de corte para <26kg para homens e <16kg para mulheres apresentou maior sensibilidade na identificação de FPM reduzida e fraqueza em adultos de ambos os sexos. Um estudo que investigou a utilização deste ponto de corte para avaliação da FPM em pacientes

com DRC em HD, identificou que estes pontos de corte foram capazes de prever desfechos clínicos indesejáveis na DRC como hospitalizações e tempo de internações hospitalares, limitações funcionais e má qualidade de vida relacionada à saúde (ALLEY et al., 2014; KITTSKULMAM et al., 2017).

Estudos recentes têm associado a redução da FPM na DRC em HD com o risco de desfechos adversos como doenças cardiovasculares e mortalidade (LEE et al., 2021). Um estudo que investigou a associação entre a FPM e o risco de mortalidade, evidenciou maior risco para mortalidade naqueles com FPM reduzida (RR 1,88 (IC95% 1,51-2,33; $p < 0,001$)), outro estudo que avaliou a associação da FPM reduzida em pacientes hemodialisados e o risco de eventos cardiovasculares, identificou maior risco naqueles com FPM reduzida (RR 2,15 (IC 95%: 1,00-5,04; $p < 0,05$)) (KUKI et al., 2019; WANG et al., 2019).

3.7 Depleção de massa muscular avaliada pela equação estimativa da área muscular do braço corrigida (AMBc)

A massa muscular pode ser estimada por diversas medidas antropométricas como a circunferência muscular do braço, área muscular do braço corrigida, circunferência do braço, circunferência da panturrilha, dentre outras. Entretanto, a AMBc é apontada como a medida antropométrica de avaliação estimativa da massa muscular mais precisa, pois leva em consideração os tecidos irregulares do braço e difere-se das outras por descontar a área óssea (SAMPAIO, 2012, MUSSOI, 2014).

Este parâmetro envolve a aferição da circunferência do braço e da dobra cutânea tricipital. A primeira é obtida com o indivíduo em pé, com o braço flexionado em direção ao tórax formando um ângulo de 90° onde deve ser localizado o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Em seguida o indivíduo deve ficar com o braço estendido ao longo do corpo e a aferição ocorre circundando o braço no ponto médio marcado. A segunda é aferida no mesmo ponto médio utilizado para aferição da circunferência do braço, separando levemente a dobra cutânea, desprendendo-a do tecido muscular e aplicando o adipômetro em um ângulo reto (CUPPARI, 2013; CUPPARI, 2014; MUSSOI, 2014).

Os valores obtidos são aplicados às equações estimativas de AMBc definidas para homens e mulheres (HEYMSFIELD et al., 1982). A classificação da AMBc vai de acordo com o sexo e faixa etária do indivíduo, compreendendo a relação entre o valor de AMBc obtido e o valor de referência da medida que corresponde ao percentil 50 (BURR E PHILLIPS, 1984; FRISANCHO, 1990).

Em pacientes portadores de doenças catabólicas como a DRC, a avaliação da massa muscular é essencial, entretanto habitualmente são utilizados métodos de avaliação da massa muscular onerosos e de difícil aplicabilidade. As medidas antropométricas são parâmetros simples e de baixo custo que podem ser úteis. Em um estudo que investigou a correlação entre os principais parâmetros antropométricos utilizados na avaliação estimativa de massa magra corporal em adultos e a bioimpedância tetrapolar (BIA), a AMBc foi o parâmetro que melhor se associou a BIA ($r^2= 0,922$) (SERPA et al., 2014).

A depleção de massa muscular é uma das principais consequências da DRC e está relacionada com a mortalidade, eventos cardiovasculares e desfechos adversos (GOLLIE et al., 2018). Um estudo que investigou os impactos da depleção muscular em pacientes submetidos à HD, evidenciou após um período de 5 anos de seguimento que os participantes com depleção muscular grave e consequente redução da força física apresentaram maior número de hospitalizações (93,8% vs. 49,5%), eventos cardiovasculares (56,9% vs. 12,6%) e risco de mortalidade (HR 3,3; IC 95% 1,6-6,9; $p= 0,001$) (CORRÊA et al., 2023).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva realizada com 300 pacientes com DRC em HD, assistidos em dois centros de hemodiálise, o Instituto de nefrologia Ribamar Vaz do hospital Santa Casa de Misericórdia e a Clínica de Doenças Renais (CDR) do hospital Sanatório. Ambos situados na cidade de Maceió, Estado de Alagoas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer de Nº: 5.324.642 (ANEXO A) e ocorreu no período compreendido entre abril de 2022 e fevereiro de 2023.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Participaram do estudo pacientes renais crônicos em programa regular de HD, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, que apresentaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devidamente assinado outorgando sua participação na pesquisa.

Pacientes com menos de 3 meses em HD, pacientes que apresentavam limitações como amputação de membros, deficientes visuais, gestantes, pacientes com ascite ou edema

grave, comprometimento cognitivo grave, câncer ativo, pacientes com próteses articulares, com diagnóstico de insuficiência hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico que requer intervenção especializada, bem como aqueles com dados relacionados ao estudo incompletos ou desatualizados foram excluídos.

4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEP através do parecer consubstanciado de N° 5.324.642 com CAAE: 56066822.7.0000.5013, concedido em 31 de março de 2021.

O estudo foi devidamente apresentado aos pacientes assistidos nos centros de HD anteriormente citados, onde aqueles que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE em duas vias, ficando uma de posse do participante e outra de posse dos pesquisadores.

A utilização das instalações bem como o acesso às informações disponibilizadas em prontuário eletrônico, foram devidamente autorizadas pelos responsáveis legais dos centros de HD através da assinatura das cartas de anuência.

Ressalta-se a garantia do sigilo concernente a identificação dos pacientes sob qualquer hipótese, sendo divulgadas em ambiente científico apenas as informações pertinentes ao estudo, atendendo aos critérios estabelecidos pela resolução 466/12 que trata da publicitação dos resultados, uso e destinação dos materiais/dados coletados.

4.4 Coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Foram coletados dados inerentes às características clínicas, demográficas e dados de exames laboratoriais dos pacientes com DRC em HD participantes do estudo. Os dados coletados para caracterização da amostra incluíram sexo, idade, forma de acesso ao programa de HD pelo sistema único de saúde (SUS) ou por convênios, patologia de base para DRC, tipo de acesso vascular, tempo de tratamento hemodialítico em meses, peso seco e estatura.

Foram consideradas patologias de base para DRC as nefropatias hipertensivas ou diabéticas, glomerulopatias, uropatias obstrutivas, doença renal policística, nefropatia lúpica e as nefropatias por causa indeterminada. Os tipos de acesso para HD envolveram fístula arteriovenosa (FAV), cateter de curta e longa permanência e os enxertos arteriovenosos (EAV). O tempo de tratamento foi o período compreendido entre a data de admissão do

paciente com diagnóstico de DRC em estágio 5 no programa de HD crônica e a data de início no estudo.

Foram coletados ainda dados laboratoriais relativos ao mês atual ou anterior ao início do estudo dos seguintes parâmetros: hemoglobina, albumina, creatinina, ureia pré-diálise, produto cálcio x fósforo (CAxPO₄), ferritina e paratormônio (PTH). Visto que o último é um parâmetro de análise laboratorial semestral, considerou-se o resultado mais recente. Estes foram interpretados com base nas recomendações do último guideline da *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Além disto, também foi coletado o valor de Kt/V single-pool (spKt/V) da última sessão de HD dos participantes. Todos estes dados foram coletados através do prontuário eletrônico, no início do estudo.

4.5 Aferição da força de preensão palmar (FPP)

A força muscular dos participantes foi avaliada por dinamometria, através da aferição da FPP. Para mensuração da FPP foi utilizado um dinamômetro hidráulico digital Saehan modelo SH-1001, com capacidade para até 90kgb (0 a 200lbs). A FPP foi aferida durante a 1ª hora da 2ª sessão de HD da semana, no membro superior contrário ao do acesso vascular, com o paciente sentado e os pés totalmente apoiados ao chão, joelhos flexionados em posição de 90°, cotovelo flexionado em um ângulo de 90° e antebraço posicionado junto ao corpo.

Realizaram-se 3 aferições de força isométrica em que os participantes foram orientados a aplicar força máxima ao apertar o dinamômetro, por cerca de 3 segundos com descanso de 15 segundos entre as aferições, sendo considerado o valor máximo obtido entre as 3 aferições (CUPPARI, 2014; SOSTISSO et al., 2020). Foram identificados com FPP reduzida os participantes com DRC em HD que apresentaram FPP <26kg para homens e <16kg para mulheres, caracterizando baixa força muscular (ALLEY et al., 2014; KITTSKULNAM et al., 2017). Os que apresentaram FPP igual ou superior a estes valores foram classificados com FPP normal.

4.6 Avaliação da área muscular do braço corrigida (AMBc)

Para avaliação da AMBc foi necessária a aferição da circunferência do braço (CB) e da dobra cutânea tricúspita (DCT) dos participantes. A CB foi aferida com auxílio de uma

trena antropométrica de fibra da marca PrimeMed com 1,5m. A aferição da DCT foi realizada com um adipômetro científico analógico em alumínio e revestimento epóxi da marca Cescorf, com sensibilidade de 0,1mm, escala de amplitude de 75mm e pressão de $10\text{g/mm}^2 \pm 2,0\text{g/mm}^2$.

Ambas as medidas foram realizadas na 3ª diálise da semana, na última hora da sessão de HD. Tanto a CB quanto a DCT foram mensuradas no braço oposto ao acesso vascular. Os participantes mantiveram o braço flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90° para identificação do ponto médio entre o acrômio e o olecrano. Em seguida foram orientados a estender o braço ao longo do corpo, onde a CB foi obtida circundando o braço dos indivíduos com a trena antropométrica no ponto marcado, enquanto a DCT foi mensurada aplicando o adipômetro em um ângulo reto no mesmo ponto médio, separando levemente a dobra cutânea e desprendendo-a do tecido muscular (CUPPARI, 2013; MUSSOI, 2014).

Posteriormente, os valores de CB e DCT obtidos foram aplicados às seguintes equações da AMBc (cm^2) de Heymsfield et al (1982) de acordo com o sexo: $[\text{CB (cm)} - \pi \times \text{PCT (mm)} + 10]^2 - 10/4\pi$ para homens e $[\text{CB (cm)} - \pi \times \text{PCT (mm)} + 10]^2 - 6,5/4\pi$ para mulheres. A AMBc foi classificada através da relação entre os valores de AMBc obtidos e o valor de referência da medida (percentil 50). Para homens e mulheres com idade $\leq 74,9$ anos utilizou-se a distribuição em percentis de Frisancho (1990) e para idosos com idade ≥ 75 anos a distribuição em percentis de Burr e Phillips (1984).

Os participantes que apresentaram valores de AMBc \leq Percentil 15 (P15) foram identificados com AMBc reduzida, caracterizando depleção muscular. Aqueles com valores de AMBc $>$ Percentil 15 foram classificados com AMBc normal (BLACKBURN; THORNTON 1979).

4.7 Acompanhamento dos pacientes para observação da incidência dos desfechos clínicos investigados.

Concluídas as etapas iniciais do estudo, iniciou-se o período de acompanhamento para observação da incidência dos desfechos clínicos investigados, onde todos os pacientes com DRC em HD incluídos no estudo foram acompanhados por pelo menos 9 meses. Foram coletados todos os registros inerentes aos seguintes desfechos:

- Desfecho primário: Hospitalizações (exceto hospitalizações para procedimentos eletivos),

- Desfechos secundários: Eventos cardiovasculares envolvendo Infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), bem como óbitos por todas as causas.

Os dados foram obtidos através dos prontuários eletrônicos ou registros documentais disponibilizados pela equipe multiprofissional dos centros de HD incluídos no estudo.

4.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS® versão 20.0. Os dados foram apresentados por média \pm desvio padrão, mediana (1º e 3º quartis) e taxas percentuais. A comparação das variáveis de distribuição normal ocorreu através do teste t de Student e as variáveis de distribuição não normal foram comparadas através do teste-U de Mann-Whitney. Utilizou-se o teste qui-quadrado para análise das variáveis categóricas.

Para analisar a relação entre as variáveis FPP e AMBc reduzidas com a incidência e razão de risco dos desfechos investigados, uma análise univariada e multivariada foi realizada usando o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. O modelo 1 incluiu o tempo de HD, albumina, PTH e tipo de acesso vascular; Modelo 2 compreendeu o modelo 1 + idade; E o Modelo 3 envolveu o modelo 2 + Índice de massa corporal (IMC), diabetes e Kt/V. Os dados foram apresentados como razão de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O valor de p foi considerado significativo quando $< 0,05$.

5 PRODUTO

1. HANDGRIP STRENGTH AND CORRECTED ARM MUSCLE AREA AS RISK FACTORS FOR CLINICAL OUTCOMES AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS, submetido conforme as normas do JOURNAL OF RENAL NUTRITION.

5.1 PRODUTO 1

Handgrip strength and corrected arm muscle area as risk factors for clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease on hemodialysis

Karoline Bárbara da Silva Oliveira, RDN¹

Cynthia Paes Pereira, RDN, MS²

Thyago Proença de Moraes, MD, PhD³

Rodrigo Peixoto Campos, MD, PhD^{1,2}

AFFILIATIONS

¹Graduate program in Medical Sciences / Faculty of Medicine of the Federal University of Alagoas– PPGCM/FAMED-UFAL.

² Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Ribamar Vaz Institute of Nephrology.

³Graduate program in Health Sciences/Pontifical Catholic University of Paraná– PPGCS/PUC-PR.

ABSTRACT

Objective: To investigate the association of reduced hand grip strength (HGS) and corrected arm muscle area (cAMA) in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD) and the risk of hospitalizations, cardiovascular events, and all-cause mortality.

Methods: Prospective cohort of 300 CKD HD patients between 18 and 80 years old. HGS was considered reduced when <26kg for men and <16kg for women. Participants with cAMA values \leq 15th percentile according to gender and age group were considered as reduced. The participants were followed up for at least 9 months. Clinical outcomes investigated were hospitalizations, cardiovascular events, and death. To investigate the association between reduced HGS and cAMA with clinical outcomes, univariate and multivariable analyses were performed with Cox proportional hazards regression models. **Results:** Both reduced HGS and cAMA were more prevalent in men than women (50% vs 25.3% $p=0.035$ and 37.7% vs 8.3% $p< 0.001$, respectively). Hospitalization occurred in 85 (37.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 7.02; 95% CI 3.0-16.43; $p<0.001$) and 51 (40.0%) patients with reduced

cAMA (HR 1.65; 95% CI 1.02-2.66; p=0.041). Cardiovascular events occurred in 33 (14.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 3.93; 95% CI 1.15-13.38; p=0.029) and 23 (16.7%) patients with reduced cAMA (multivariable HR 2.92; 95% CI 1.31-6.50; p=0.009). Death occurred in 18 (8.0%) patients with reduced HGS (multivariable HR 4.09; CI 95% 0.51-32.77; p=0.185) and 14 (10.1%) patients with reduced cAMA (4.08; 95% CI 1.22-13.67; p=0.022). **Conclusion:** CKD patients on HD with reduced HGS and cAMA were at risk for hospitalizations and cardiovascular events. In addition, death was associated with reduced cAMA, but not for HGS.

Keywords: Chronic kidney disease. Hemodialysis. Handgrip strength, Corrected arm muscle area. Hospitalization. Mortality.

INTRODUCTION

Chronic Kidney Disease (CKD) is a multifactorial pathology that affects approximately 10% of the world population. It is characterized by the progressive loss of renal function with reduced glomerular filtration rate (GFR) and/or renal parenchyma injury sustained for a period ≥ 3 months^{1,2}. CKD is generally asymptomatic and in most cases is only detected when more advanced stages of the disease are reached, being classified according to the criteria of cause, GFR, and albuminuria.^{3,4} Arterial hypertension and diabetes remain the main causes of CKD and contribute considerably to the renal failure that occurs when GFR reaches values < 15 ml/min/1.73m², making it necessary to adopt renal replacement therapy (RRT). Among the types of RRT, hemodialysis (HD) is the main method adopted, currently used by 94.2% of dialysis patients.^{5,6}

Patients with CKD on HD have peculiar factors of the pathology, as well as of the dialysis process that contribute to the decline in nutritional status, such as metabolic acidosis, anemia, increased oxidative stress, hypercatabolism, chronic inflammatory state, reduced

muscle protein synthesis, hormonal changes and the loss of essential nutrients during dialysis.⁷ In addition to negatively affecting muscle health, CKD also impacts reduced muscle strength due to muscle fiber atrophy.⁸ CKD carriers in advanced stages have decreased muscle mitochondrial content and oxidative capacity, in addition to suppressing the activity of mitochondrial enzymes, leading to impaired energy production, increased oxidative stress, and reduced functional capacity.⁹ The protein-energy wasting (PEW) is one of the most prevalent nutritional disorders in CKD and involves a significant loss of muscle and energy reserves, as a result of the imbalance between muscle protein breakdown and synthesis.^{10,11}

Muscle atrophy with a consequent reduction in muscle strength induced by the decline in nutritional status in CKD favors the increase in the number of hospital admissions and readmissions and a decrease in quality of life. Furthermore, these patients have a higher risk of sarcopenia, falls and fractures, cardiovascular diseases, and high morbidity and mortality rates.¹²⁻¹⁴ It is estimated that over the next few years, CKD will be one of the most common causes of death in the world, moving from 16th to 5th by 2040.¹⁵

Early nutritional assessment of patients with CKD on HD is essential to stop the pathological process that negatively interferes with muscle depletion, delaying the consequences commonly seen in CKD. Two simple and easy-to-execute methods, hand grip strength (HGE) and corrected arm muscle area (cAMA) could be useful to investigate nutritional depletion. The present study aims to investigate if the reduction in HGE and cAMA in CKD HD patients may be associated with the risk of hospitalization, cardiovascular events, and death.

METHODOLOGY

Study design

This is a prospective cohort conducted with 300 patients with CKD on HD aged between 18 and 80 years old, assisted in two HD centers. All patients were on a regular 3 times week 4-hour HD session. Blood flow rates were prescribed as individualized to reach a single-pool Kt/V of 1.3. Patients with less than 3 months on HD, patients who had limitations such as limb amputation, visually impaired, pregnant women, patients with ascites or severe edema, severe cognitive impairment, active cancer, patients with joint prostheses, diagnosed with liver failure, chronic obstructive pulmonary disease or heart failure refractory to clinical treatment requiring specialized intervention, as well as those with incomplete study related data or outdated were excluded. The study was approved by the Research Ethics Committee CAAE No.: 56066822.7.0000.5013 and occurred in the period between April 2022 and February 2023. Patients were followed up for at least 9 months.

Data collection

All medical data were collected from the electronic medical record. Clinical and laboratory data such as gender, age, CKD etiology, type of vascular access, HD vintage, BMI, hemoglobin, albumin, creatinine, pre-dialysis urea, calcium x phosphorus product (CaxPO₄), ferritin, parathyroid hormone, and Kt/V were collected at study inclusion.

Measurement of handgrip strength (HGS)

For measuring the HGS, a digital hydraulic dynamometer was used Saehan® with a capacity of up to 90kg (0 a 200lbs). HGS was measured in the 1st hour of the 2nd HD session of the week, in the upper limb opposite to the vascular access, with the patient seated and feet flat on the floor, knees in a 90-degree position, elbow flexed at a 90° angle and forearm positioned close to the body. Three isometric strength measurements were performed for about 3 seconds with a 15-second rest between measurements and considered the maximum value obtained.^{17,18} Participants were classified with reduced HGS when <26kg for men and

<16kg for women, featuring low muscle strength.^{19,20} Those who presented HGS equal to or greater than these values were classified with normal HGS.

Measurement of the corrected arm muscle area (cAMA)

To evaluate the AMBc, the arm circumference (AC) and the triceps skinfold (TCD) of the participants were measured. The AC was measured with the aid of an anthropometric fiber tape PrimeMed® with 1.5m. The measurement of TCD was performed with a scientific analog adipometer Cescorf® of aluminum and epoxy coating, 0.1mm sensitivity, and 75mm amplitude scale and pressure of $10\text{g/mm}^2 \pm 2.0\text{g/mm}^2$. Both measurements were taken on the 3rd dialysis session of the week, near the end of the session, in the last hour of the HD session. AC and TCD were measured on the arm opposite the vascular access. The AC was obtained by circling the arm of the participant at the midpoint between the acromion and the olecranon with the anthropometric tape, while TCD was measured by applying the caliper at a right angle to the same midpoint, slightly separating the skinfold and detaching it from the muscle tissue.²¹

The values obtained for AC and TCD were applied to the following cAMA equations (cm^2) by Heymsfield et al (1982)²² according to gender: $[\text{AC (cm)} - \pi \times \text{TCD (mm)} + 10]^2 - 10/4\pi$ for men and $[\text{AC (cm)} - \pi \times \text{TCD (mm)} + 10]^2 - 6,5/4\pi$ for women. The cAMA was classified through the relationship between the values obtained and the reference value of the measurement (50th percentile). For men and women aged ≤ 74.9 years, the distribution in percentiles of Frisancho (1990)²³ was used, and for elderly aged ≥ 75 years the distribution of Burr and Phillips (1984)²⁴. Participants who had cAMA values $\leq 15^{\text{th}}$ percentile were identified with reduced cAMA, featuring muscle depletion. Those with cAMA $> 15^{\text{th}}$ were classified as having normal cAMA.²⁵

Follow-up and clinical outcomes

Completed the initial stages of the study, the follow-up period of all participants with CKD on HD was started to observe the investigated clinical outcomes. For a minimum period of 9 months, all records were collected with date and etiology inherent to hospitalizations other than elective causes, cardiovascular events including acute myocardial infarction, heart failure, ischemic stroke, and peripheral arterial disease, as well as all-cause mortality. These data were obtained through electronic medical records or documented records made available by the multidisciplinary team of the HD centers included in the study.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS® program version 20.0. Data were presented as mean \pm standard deviation, median (1st and 3rd quartiles), and percentage rates. Comparison of variables with normal distribution was performed using Student's t-test and variables with non-normal distribution were compared using the Mann-Whitney U-test. The chi-square test was used to analysis of categorical variables. To analyze the incidence and hazard ratios of outcomes over 9 months, a univariate and multivariable analysis was performed using the Cox proportional hazards regression model. Model 1 comprises HD vintage, albumin, PTH, and vascular access type; model 2 comprises model 1 + age; and model 3 comprises model 2 + BMI, diabetes, and Kt/V. Data were presented as the hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI). The *p-value* was considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

During the study, a total of 300 participants were included, of whom 189 (63%) were men. Baseline characteristics were described in Table 1.

Table 1. Baseline patient's characteristics.

	Total n=300	Men n=189	Women n=111	p value
Age (years) ^a	50,8 ± 12,9	51,2 ± 13,0	50,1 ± 12,7	0,472
Etiology of CKD n. (%)				
Hypertension	174 (58,0)	113 (59,8)	61 (55,0)	0,413
DM	72 (24,0)	46 (24,3)	26 (23,4)	0,858
HD vintage (months) ^b	43,0 (18,0-97,3)	44,0 (17,0-96,0)	39,0 (19,0-105,0)	0,683
Vascular access n. (%)				0,218
Arteriovenous*	237 (79,0)	156 (82,5)	81 (73,0)	
Catheter**	63 (21,0)	33 (17,5)	30 (27,0)	
BMI kg/m ² ^b	24,0 (20,8-27,3)	24,2 (21,5-27,2)	23,6 (20,1-27,9)	0,242
HGS kg ^b	19,4 (13,8-24,1)	22,3 (18,2-25,7)	14,2 (11,4-17,4)	<0,001
cAMAc ² ^b	38,2 (30,0-46,5)	40,7 (33,0-49,0)	35,3 (28,1-42,0)	<0,001
Hemoglobin g/dL ^a	10,0 ± 2,0	10,2 ± 1,0	9,72 ± 2,1	0,052
Albumin g/L ^b	4,1 (3,9-4,3)	4,2 (3,9-4,4)	4,0 (3,7-4,3)	0,005
Creatinine m/dL ^b	12,1 (9,9-14,4)	13,1 (11,1-15,2)	10,5 (8,7-12,2)	<0,001
Pre-urea HD mg/dL ^b	146,0 (122,0- 171,0)	147,0 (125,0-176,0)	141,0 (118,0-164,0)	0,041
CaxPO ₄ ^b	57,6 (41,2-68,6)	57,6 (41,3-68,7)	57,6 (41,2-68,3)	0,834
PTH pg/mL ^b	351,0 (143,0- 697,0)	400,0 (175,0-713,0)	269,0 (122,0-648,0)	0,034
Kt/V ^b	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	0,001
Ferritin ng/mL ^b	187,0 (82,5- 342,0)	171 (76,0-342,0)	200 (90,0-341,0)	0,495

^a mean ± SD; ^b median (1st quartile – 3rd quartile);

*arteriovenous fistula and graft;

**Tunneled and non-tunneled catheters;

DM: Diabetes Mellitus; BMI: Body Mass Index; HGS: Handgrip Strength; CaxPO₄: calcium x phosphorus product; cAMA: Corrected arm muscle area. PTH: Parathyroid hormone.

There was evidence of a reduction in HGS in 75.3% (n=226) of the participants. Reduced HGS was more prevalent in men (p=0.035) and patients were older (p<0.001). Patients with reduced HGS used more catheters (23.9% vs 12.2%, p=0.032). Reduced muscle strength was also associated with lower BMI values (p=0.005) and lower creatinine (p=0.048) (Table 2). Reduced cAMA was more prevalent in men (p=0.001) and patients had longer HD vintage (p=0.015). In addition, participants with reduced cAMA had lower BMI

values ($p < 0.001$). It is important to highlight that the reduced cAMA group had fewer patients with DM (17,4% vs 29,6%, $p = 0.013$) (Table 3).

Table 2. Clinical and laboratory characteristics according to handgrip strength (HGS)

	Normal HGS n=74	Reduced HGS n=226	p value
Male sex n. (%)	39 (13,0)	150 (50,0)	0,035
Age (years) ^a	44,5 ± 11,6	52,9 ± 12,6	<0,001
Etiology of CKD n. (%)			
Hypertension	44 (59,5)	130 (57,5)	0,769
DM	16 (21,6)	56 (24,8)	0,581
HD vintage (months) ^b	38,0 (18,0-82,8)	44,0 (18,0-105,0)	0,351
Vascular access n. (%)			0,032
*Arteriovenous	65 (87,8)	172 (76,1)	
**Catheter	9 (12,2)	54 (23,9)	
BMI kg/m ² ^b	25,5 (21,9-29,5)	23,6 (20,6-26,8)	0,005
Hemoglobin g/dL ^a	10,0 ± 1,8	10,0 ± 2,0	0,989
Albumin g/L ^b	4,1 (3,9-4,4)	4,1 (3,8-4,3)	0,092
Creatinine m/dL ^b	12,7 (11,2-14,4)	11,9 (9,5-14,5)	0,048
Pre-urea HD mg/dL ^b	150,0 (124,0-171,0)	144,0 (122,0-171,0)	0,498
CaxPO4 ^b	58,3 (42,0-70,8)	57,6 (40,5-68,3)	0,474
PTH pg/mL ^b	392,0 (161,0-650,0)	342,0 (140,0-698,0)	0,710
Kt/V ^b	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,6)	0,919
Ferritin ng/mL ^b	187 (88,3-299,0)	189 (76,5-361,0)	0,563

^a mean ± SD; ^b median (1st quartile – 3rd quartile);

*arteriovenous fistula and graft;

**Tunneled and non-tunneled catheters;

DM: Diabetes Mellitus; BMI: Body Mass Index; HGS: Handgrip Strength; CaxPO4: calcium x phosphorus product; PTH: Parathyroid hormone.

Table 3. Clinical and laboratory characteristics according to corrected arm muscle area (cAMA)

	Normal cAMA n=162	Reduced cAMA n=138	p value
Male sex n. (%)	76 (25,3)	113 (37,7)	<0,001
Age (years) ^a	51,3 ± 12,5	50,0 ± 13,3	0,308
Etiology of CKD n.(%)			
Hypertension	93 (57,4)	81 (58,7)	0,822
DM	48 (29,6)	24 (17,4)	0,013
HD vintage (months) ^b	37,0 (17,0-68,0)	51,0 (21,0-126,0)	0,015
Vascular access n. (%)			0,780
*Arteriovenous	127 (78,4)	110 (79,7)	
**Catheter	35 (21,6)	28 (20,3)	
BMI kg/m ² ^b	26,0 (23,2-29,4)	21,7 (19,4-24,3)	<0,001
Hemoglobin g/dL ^a	10,1 ± 2,1	9,9 ± 1,8	0,513

Albumin g/L ^b	4,1 (3,9-4,3)	4,1 (3,8-4,4)	0,758
Creatinine m/dL ^b	12,0 (9,9-14,8)	12,3 (9,9-13,9)	0,792
Pre-urea HD mg/dL ^b	149,0 (120,0-175,0)	145,0 (124,0-163,0)	0,692
CaxPO4 ^b	59,2 (43,3-68,7)	56,0 (40,2-68,3)	0,319
PTH pg/mL ^b	343,0 (135,0-689,0)	365,0 (156,0-695,0)	0,652
Kt/V ^b	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	0,359
Ferritin ng/mL ^b	177,0 (84,8-323,0)	199,0 (79,5-356,0)	0,789

^a mean \pm SD; ^b median (1st quartile – 3rd quartile);

*arteriovenous fistula and graft;

**Tunneled and non-tunneled catheters;

DM: Diabetes Mellitus; BMI: Body Mass Index; HGS: Handgrip Strength; CaxPO4: calcium x phosphorus product; cAMA: Corrected arm muscle area. PTH: Parathyroid hormone.

Hospitalization occurred in 85 (37,6%) patients with reduced HGS and in 6 (8,1%) patients with normal HGS (multivariable HR 7.0; 95% CI 3.0-16.43; $p < 0.001$). For reduced cAMA patients, hospitalization occurred in 51 patients (40.0%) and 40 (24.7%) patients with normal cAMA (multivariable HR 1.65; 95% CI 1.02-2.66; $p = 0.041$). Cardiovascular events occurred in 33 (14.6%) patients with reduced HGS and 3 (4.0%) with normal HGS (multivariable HR 3.93; 95% CI 1.15-13.38; $p = 0.029$).

The incidence of cardiovascular events was lower in the normal cAMA group. It occurred in 23 (16.7%) patients with reduced cAMA and 13 (8.0%) patients with normal cAMA (multivariable HR 2.92; 95% CI 1.31-6.50; $p = 0.009$). Death occurred in 18 (8,0%) patients with reduced HGS and only in 1 (1.3%) patient with normal HGS (multivariable HR 4.09; CI 95% 0.51-32.77; $p = 0.185$). The incidence of death was lower in the normal cAMA group. It occurred in 14 (10.1%) patients with reduced cAMA and 5 (3.1%) patients with normal cAMA (multivariable HR 4.08; 95% CI 1.22-13.67; $p = 0.022$). Univariate and multivariable models for hazard ratios are presented in Tables 4 and 5.

Table 4. Cox regression for analysis of the association between handgrip strength (HGS) and hospitalizations, cardiovascular events, and death.

Hand grip strength (HGS)		Hazard Ratio (95% CI)	p value
Normal (74)	Reduced (226)		

		Events n. (%)		
Hospitalizations		6 (8.1%)	85 (37.6%)	
Univariate				5.56 (2.43-12.73) <0.001
Model 1				5.37 (2.34-12.35) <0.001
Model 2				6.90 (2.96-16.07) <0.001
Model 3				7.02 (3.00-16.43) <0.001
Cardiovascular event		3 (4.0%)	33 (14.6%)	
Univariate				3.87 (1.19-12.61) 0.025
Model 1				3.72 (1.13-12.23) 0.030
Model 2				3.60 (1.07-12.10) 0.038
Model 3				3.93 (1.15-13.38) 0.029
Death		1 (1.3%)	18 (8.0%)	
Univariate				6.13 (0.82-45.92) 0.078
Model 1				5.07 (0.67-38.50) 0.116
Model 2				4.11 (0.52-32.50) 0.181
Model 3				4.09 (0.51-32.77) 0.185

Legend: handgrip strength as dichotomous variable: reduced for women <16kg and for men <26kg. Model 1 comprises HD vintage, albumin, PTH and vascular access type; model 2 comprises model 1 + age; and model 3 comprises model 2 + BMI, diabetes and Kt/V.

Table 5. Cox regression for analysis of the association between corrected arm muscle area (cAMA) and hospitalizations, cardiovascular events, and death.

	corrected arm muscle area (cAMA)		Hazard Ratio (95% CI)	p value
	Normal (162)	Reduced (138)		
Events n. (%)				
Hospitalizations	40 (24.7%)	51 (40.0%)		
Univariate			1.64 (1.08-2.48)	0.019
Model 1			1.72 (1.13-2.64)	0.012
Model 2			1.71 (1.12-2.62)	0.013
Model 3			1.65 (1.02-2.66)	0.041
Cardiovascular event	13 (8.0%)	23 (16.7%)		
Univariate			2.18 (1.11-4.31)	0.024
Model 1			2.22 (1.10-4.47)	0.025
Model 2			2.25 (1.12-4.53)	0.023
Model 3			2.92 (1.31-6.50)	0.009
Death	5 (3.1%)	14 (10.1%)		
Univariate			3.36 (1.21-9.34)	0.020
Model 1			3.18 (1.11-9.14)	0.032
Model 2			3.16 (1.10-9.10)	0.033
Model 3			4.08 (1.22-13.67)	0.022

Legend: handgrip strength as a dichotomous variable: reduced for women <16Kg and for men <26Kg. Model 1 comprises HD vintage, albumin, PTH, and vascular access type; model 2 comprises model 1 + age; and model 3 comprises model 2 + BMI, diabetes, and Kt/V.

DISCUSSION

Handgrip strength has gained prominence in recent years for being a simple and non-invasive marker for assessing upper limb muscle strength and protein-energy status, able to identify early changes in nutritional status, risk of malnutrition, and inflammation in patients with CKD on HD.^{18,26,27} A population study carried out with 20,847 participants found that the cutoff point <26kg in men and <16kg in women had better sensitivity in identifying reduced HGS and weakness in adults of both sexes.¹⁹ In patients with CKD on HD, these cutoff points could predict undesirable clinical outcomes such as increased hospitalization rates and length of hospital stays, functional limitations, and poor health-related quality of life.²⁰

Reduced muscle strength is highly prevalent in CKD, especially in hemodialysis patients.^{18,27} In a population study involving 18,765 participants, it was found that the prevalence of reduced HGS in participants with CKD was 25.5%, and in those without CKD, only 6.2%. In CKD patients, HGS was decreased in both men and women (OR 1.910: 95%CI 1.468-2.485; OR 1.570: 95%CI 1.202-2.052, respectively), and this reduction was associated with lower BMI values. In addition, participants with reduced HGS were at greater risk for adverse outcomes such as cardiovascular events and mortality (HR 2.72 (95%CI 1.14-6.46; p=0.024)²⁸

Corroborating with the present study, where reduced HGS was significantly related to a higher risk for cardiovascular events, Kuki et al. (2019) also found a greater risk for cardiovascular disease in those identified with reduced HGS compared to participants with normal HGS (HR 2.15; 95% CI 1.00-5.04; p<0.05) and emphasized that the increased risk remained significant after adjusting for factors such as sex, age, HD vintage and diabetes.²⁹

A meta-analysis investigating the association between HGS and mortality risk in CKD dialysis patients also identified a significant increase in the risk of death in those with reduced HGS (HR 1.88; 95%CI 1.51-2.33; p<0.001).³⁰ When investigated over a period of 33.81

months of follow-up of patients undergoing maintenance HD with reduced HGS, the risk of death increased considerably concerning HD vintage in men (HR 53.10; 95% CI 51.68-5.74; $p < 0.05$) and women (HR 52.72; 95% CI 51.03-7.19; $p < 0.05$).³¹ Despite showing a higher incidence of deaths in participants with reduced HGS compared to participants with normal HGS, in the present study, after univariate and multivariable regression analysis over the follow-up time, there was no significant relationship between reduced HGS and risk of mortality (multivariable HR 4.09; 95% CI 0.51-32.77; $p = 0.185$). This may be explained by the short period of follow-up.

The reduction in muscle mass is a deleterious consequence of CKD, considered a strong predictor of morbidity and mortality, especially in patients undergoing chronic HD.³³ In the long term, the depletion of muscle mass in conjunction with the reduction of physical strength favors the decline of functional capacity and the development of sarcopenia. A study conducted involving 247 patients with CKD on HD identified over a period of 5 years that participants with sarcopenia resulting from severe muscle depletion and reduced physical strength had a higher number of hospitalizations (93.8% vs. 49.5%), cardiovascular events (56.9% vs. 12.6%) and significant risk of mortality (HR 3.3; 95% CI 1.6-6.9; $p = 0.001$).³⁴

Another study that investigated the association of muscle mass depletion with the incidence of adverse cardiovascular events showed that low muscle mass was an independent predictor of cardiovascular events in patients with CKD (HR 3.98; 95% CI 1.65-9.63; $p = 0.002$).³⁵

It is known that the cAMA is an anthropometric parameter of low cost and easy applicability used to evaluate changes in muscle reserves with a correction to the bone area.²¹ In a study that investigated the correlation between main anthropometric parameters used to assess the estimation of lean body mass in adults and tetrapolar bioimpedance, the cAMA was the parameter that was best associated with the BIA ($r^2 = 0.922$).³²

Despite being a simple parameter, few studies still use the cAMA as an anthropometric measure to assess muscle depletion in patients with CKD. Given the significant findings of our study demonstrating that reduced cAMA is associated with the risk of hospitalizations, cardiovascular events, and mortality, it is coherent that cAMA can be a viable parameter in evaluating patients with CKD on HD. It is important to emphasize that large multicenter prospective studies in the area should be encouraged to strengthen the use of cAMA in clinical practice on CKD dialysis patients.

Our study involved some limitations, such as the short follow-up time to observe the incidence of the investigated outcomes, comprising a period of at least nine months. It is possible that the hazard ratio for mortality evaluated by HGS was not significant because of this short time. We included elderly participants, but only 21 of them were older than 70 years old. The measurements were standardized to be analyzed during the hemodialysis session in the first hour for HGS and in the last hour for cAMA. It may interfere with our results. Nevertheless, all patients followed the correct protocol.

In conclusion, reduced handgrip strength and corrected arm muscular area were independent risk factors for clinical outcomes, hospitalizations, and cardiovascular events, in hemodialysis chronic kidney disease patients. The results of our study also identified that reduced corrected arm muscle area (values $\leq 15^{\text{th}}$ percentile) was associated with the risk of death. These measurements should be encouraged to be performed in the routine care of hemodialysis patients.

PRACTICAL APPLICATION

Our study aimed to demonstrate that two low-cost, easy-to-apply anthropometric parameters measured by handgrip strength and corrected arm muscle area could be used to assess the risk of hospitalizations, cardiovascular events, and death in hemodialysis chronic kidney disease patients.

ACKNOWLEDGMENTS

Our thanks to the Faculty of Medicine of the Federal University of Alagoas, to the patients for their kindness in participating in the study, and to the hemodialysis centers included.

The authors declare that there are no conflicts of interest. This research did not receive any grants from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

REFERENCES

1. Matsushita K, Ballew SH, Wang AEM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nefrol.* 2022;18(11):696-707.
2. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: Assessment and management. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20(2):128-132.
3. Braun MM, Khayat M. Kidney Disease: Chronic Kidney Disease. *FP Essent.* 2021;509(Suppl 1):20-25.
4. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021;100(3):516-526.
5. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;91:119-131.
6. Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira Neto OM, Sesso R, Lugon JR. Brazilian Dialysis Census 2021. *Brazilian J Nephrol.* 2022;91:1-7.
7. MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(3):437-449.

8. Ibrahim H Fahal. Uremic sarcopenia: etiology and implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1655–1665.
9. Ertuglu L, Yildiz A, Gamboa J, Ikizler TA. Skeletal muscle energetics in patients with moderate to advanced kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(1):14-21.
10. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):380-392.
11. Serrano E, Whitaker-Menezes D, Lin Z, Roche M, Martinez Cantarin MP. Uremic Myopathy and Mitochondrial Dysfunction in Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):1-14.
12. Pawlaczyk W, Rogowski L, Kowalska J, et al. Assessment of the Nutritional Status and Quality of Life in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Patients: A Comparative Analysis. *Nutrients*. 2022;14(22):1-11.
13. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504-516.
14. Yamada S, Tanaka S, Arase H, et al. Associations Between Surrogates of Skeletal Muscle Mass and History of Bone Fracture in Patients with Chronic Kidney Disease: The Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(4):393-404.
15. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090.
16. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline

- for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):S1-S87.
17. Cuppari L, 3eds. Nutrition: Clinical In Adults. São Paulo, SP: Manole; 2013.
 18. Sostisso CF, Olikszechen M, Sato MN, Oliveira M de ASC, Karam S. Handgrip strength as an instrument to assess the risk of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Brazilian J Nephrol.* 2020;42(4):429-439.
 19. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):559-566.
 20. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2017;92(1):238-247.
 21. Mussoi TD, 1eds. Nutritional Assessment in Clinical Practice: From Pregnancy to Aging. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2014.
 22. Heymsfield SD, McManus C, Smith J, Stevens V. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 1892;36(4):680-690.
 23. Frisancho AR. Nutritional, Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Status. *Ann Arbor Univ Michigan Press.* 1990:189-190.
 24. Burn ML, Phillips MK. Anthropometric norms in the elderly. *Br J Nutr.* 1984;51(2):165-169.
 25. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am.* 1979;63(5):1103-1115.
 26. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135-142.

27. Jalesky LB, Baumel MARMM, Belo SR, Olivato JB, Andrade JR. Feasibility of using the palmar pressure force for assessment of loss of lean mass in dialytic patients. *Brazilian J Dev.* 2021;7(4):38106-38120.
28. Lee YL, Jin H, Lim JY, Lee SY. Relationship Between Low Handgrip Strength and Chronic Kidney Disease: KNHANES 2014-2017. *J Ren Nutr.* 2021;31(1):57-63.
29. Kuki A, Tanaka K, Kushiyama A, et al. Association of gait speed and grip strength with risk of cardiovascular events in patients on haemodialysis: A prospective study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1-10.
30. Hwang SH, Lee DH, Min J, Jeon JY. Handgrip Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Ren Nutr.* 2019;29(6):471-479.
31. Matos CM, Silva LF, Santana LD, et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: A 4-year study. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):157-162.
32. Serpa TKF, Nogueira F dos S, Monteiro FA. Prediction of lean body mass in brazilian adults throuh arm muscle area. *Rev Bras Med Esporte.* 2014;20(3):186-189.
33. Ekramzadeh M, Santoro D, Kopple JD. The effect of nutrition and exercise on body composition, exercise, capacity and physical functioning in advanced CKD patients. *Nutrients.* 2022;14(10):1-20.
34. Corrêa H de L, Gadelha AB, Vainshelboim B, et al. Could sarcopenia related mortality end-satage renal disease be underpinned by the number of hospializations and cardiovascular diseases?. *Int Urol Nephrol.* 2023; 55(1):157-163.
35. Harada K, Suzuki S, Ishii H, et al. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patientes with chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2017;119(8): 1275-1280.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar do curto período de acompanhamento, as medidas de FPP e AMBc mostraram-se eficazes na avaliação desses pacientes. A redução da força muscular e depleção de massa muscular avaliadas pela FPP e AMBc em pacientes com DRC em HD, foram fatores de risco independentes para a incidência de hospitalizações, eventos cardiovasculares e óbito. Em comparação aos pacientes com FPP e AMBc normais, a incidência dos desfechos investigados foi maior naqueles com redução dessas medidas.

Diante dos achados, ressalta-se que a utilização da medida de FPP e da estimativa de depleção muscular pela AMBc, devem ser incentivadas na rotina de cuidados aos pacientes em hemodiálise.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O estudo envolveu algumas limitações como o tempo de acompanhamento dos participantes para observação da incidência dos desfechos investigados. O estudo incluiu participantes idosos, mas apenas 21 deles com idade mais avançada (entre 70 e 80 anos).

As aferições foram padronizadas em dias e horários para favorecer a melhor mensuração, entretanto ambas realizadas durante a sessão de hemodiálise. Apesar das limitações citadas, foi possível observar alta prevalência de FPP reduzida em pacientes com DRC em HD, a FPP e AMBc estiveram associadas com menor IMC e maior tempo de tratamento hemodialítico. Além disso, a redução da FPP e AMBc aumentaram o risco para hospitalizações, eventos cardiovasculares e óbito na amostra estudada.

Espera-se que novos estudos utilizando FPP e a AMBc como parâmetros de avaliação da força muscular e estimativa das reservas musculares em pacientes com DRC em HD, sejam realizados para fortalecer os achados do presente estudo e aprimorar a assistência clínica ofertada a esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMMIRATI, L.A. Chronic Kidney Disease. **Rev Ass Med Bras.** v. 66, n. (Suppl1): S3- S9, 2020.
- ALLEY, D. E. et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences,** v. 69 A, n. 5, p. 559–566, 2014.
- BELLO, A. K. et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. **Nature Reviews Nephrology,** v. 18, n. 6, p. 378–395, 2022.
- BRAUN, M. M.; KHAYAT, M. Kidney Disease: Chronic Kidney Disease. **FP essentials,** v. 509, n. (Suppl1), p. 20–25, 2021.
- BENVENHO, D. C.; LITCHTENEKER, K.; MOMBELLI, M. A. Analysis of the nutritional profile of renal patients on hemodialysis. **Brazilian Journal of Development.** v.11, n.15, p. 1–11, 2022.
- BOUSQUET-SANTOS, K., DA COSTA, L. G.; ANDRADE, J. M DE L. Estado nutricional de portadores de doença renal crônica em hemodiálise no Sistema Único de Saúde. **Ciências e Saúde coletiva.** v. 24, n. 3, p.1189-1119, 2019.
- BURN, M. L.; PHILLIPS, M. K. Anthropometric norms in the elderly. **British Journal of Nutrition.** v. 51, n. 2, p.165-169, 1984.
- BLACKBURN, G. L.; THORNTON, P. A. Nutritional assessment of the hospitalized patients. **Journal Medical Clinics North America.** v. 63, n. 05, p. 1103-1115, 1979.
- CHEVALIER, R. L. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. **Semin Cell Dev Biol.** v. **91**, p. 119-131, 2019.
- CHENG, X. et al. Comparison of three nutritional screening tools for detecting sarcopenia in patients with maintenance hemodialysis. **Frontiers in PublicHealth.** v. 10. n.1. p. 1-8, 2022.
- CARRERO, J. J. et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. **Journal of Renal Nutrition,** v. 28, n. 6, p. 380–392, 2018.
- CUPPARI, L.; AVESANI, C. M.; KAMIMURA, M. A. Nutrição na doença renal crônica. 1ªedição. Barueri, SP: Manole, 2013. 247-266p.
- COSTA, B. P. et al. Correlation between functionality and a peripheral muscle strength in chronic renal patients undergoing hemodialysis. **ConScientia e Saúde.** v. 18, n. 1, p. 18-25, 2019.
- CHENG, Y. et al. Chronic kidney disease: prevalence and association with handgrip strength in a cross-sectional study. **BMC Nephrology.** v. 22, n. 246, p. 1-8, 2021.

CHEUNG, A. K. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. **Kidney Int.** v.99, n.3, p.S1-S87, 2021.

CUPPARI, L. Nutrition: Clinical In Adults. 3ª Ed. São Paulo, SP: Manole; 2013.

CORRÊA, H. DE L. et al. Could sarcopenia related mortality end-stage renal disease be underpinned by the number of hospitalizations and cardiovascular diseases?. **Int Urol Nephrol.** v.55, n.1, p. 157-163, 2023.

DE SOUZA, V. A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease. **J Bras Nefrol.** v. 37, n. 1, p. 98–105, 2015. 2015

ERTUGLU, L. et al. Skeletal muscle energetics in patients with moderate to advanced kidney disease. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 41, n. 1, p. 14–21, 2022.

EKRAMZADEH, M.; SANTORO, D.; KOPPLE, J. D. The effect of nutrition and exercise on body composition, exercise, capacity and physical functioning in advanced CKD patients. **Nutrients.** v.14, n.10, p.1-20, 2022.

FRISANCHO, A. R. Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor: **University of Michigan.** p. 189,1990.

FORBES, A. GALLAGHER, H. Chronic kidney disease in adults: Assessment and management. **Clin Med J R Coll Physicians London.** v.20, n.2, p. 128-132, 2020.

FOREMAN, K. J. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. **Lancet.** v.392, n.10159, p.2052-2090, 2018.

FEES, E. Grip strength. Clinical assessment recommendations. 2ª Ed. Chicago: American Society of Hand Therapists: In casanova J.S editor; 1992, p. 41-45.

GOUVÊA, E. DE C. D. P. et al. Self-report of medical diagnosis of chronic kidney disease: prevalence and characteristics in the Brazilian adult population, National Health Survey 2013 and 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saude**, v. 31, n. Spe1, p. 1–12, 2022.

GOLLIE, J. M. et al. Chronic kidney disease: considerations for monitoring skeletal muscle health and prescribing resistance exercise. **Clinical Kidney Journal.** v. 11, n.6, p. 822–831, 2018.

HEYMSFIELD, S.B. et al. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone free arm muscle area. **Am. J.Clin. Nutr.** v. 36, n. 4, p.680- 690, 1982.

HAKKINEN, A. et al. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** v.65, n.1, p.30-4, 2006.

HWANG, S. H. et al. Handgrip Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **J Ren Nutr.** v. 29, n.6, p. 471-479, 2019.

HARADA, K. et al. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. **Am J Cardiol.** v.119, n.8, p.1275-1280, 2017.

IBRAHIM H, F. Uremic sarcopenia: etiology and implications. **Nephrol Dial Transplant.** v.29, n.9, p.1655–1665, 2014.

ILKIZLER, T. A. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. **Am J Kidney Dis.** v.76 (3 Suppl 1), p. S1-S107, 2020.

JALESKY L,B. et al. Feasibility of using the palmar pressure force for assessment of loss of lean mass in dialytic patients. **Brazilian J Dev.** v.7, n.4, p.38106-38120, 2021.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int** v. 3, (Suppl 1) p.1-150, 2013.

Kidney Disease: KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. **Kidney Int** v. 102(Suppl5), p. 1-127, 2020.

KITTISKULNAM, P. et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. **Kidney International**, v. 92, n. 1, p. 238–247, 2017.

KUKI, A. et al. Association of gait speed and grip strength with risk of cardiovascular events in patients on haemodialysis: A prospective study. **BMC Nephrol.** v.20, n.1, p.1-10, 2019.

LAMEIRE N, H. et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. **Kidney Int.** v.100, n.3, p.516-526, 2021.

LEE, Y. L. et al. Relationship Between Low Handgrip Strength and Chronic Kidney Disease: KNHANES 2014-2017. **J Ren Nutr.** v.31, n.1, p.57-63, 2021.

LEAL, V. O.; MAFRA, O. Handgrip strength evaluation in CKD: do we have enough evidence?. **Bras J Nephrol.** v. 42, n. 4, p. 388-390, 2020.

MACLAUGHLIN, A., FRIEDMAN, A., IKIZLE, T. Nutrition in Kidney Disease: Core curriculum 2022. **Am J Kidney Diseases.** v. 79, n. 3, p. 437-449, 2022.

MASTER, H. et al. Association of step counts over time with the risk of chronic disease in the All of Us Research Program. **Nature Medicine**, v. 28, n.1, p. 2301-2308, 2022.

MUSSOI, T.D. Nutritional Assessment in Clinical Practice: From Pregnancy to Aging. 1ª Edição. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2014.

MATSUSHITA K. et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol.** v.18, n.11, p. 696-707, 2022.

MATOS, C. M. et al. Handgrip strength at baseline and mortality risk in a cohort of women and men on hemodialysis: A 4-year study. **J Ren Nutr.** v.24, n.3, p.157-162, 2014.

NERBASS, F. B. et al. Censo Brasileiro de Diálise 2021. Brazilian Dialysis Survey 2021. **J Bras. Nefrol.** 2021. p. 1–9, 2022.

NORMAN, K. et al. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. **Clin Nutr.**v.30, n.2, p.135-142, 2011.

PAWLACZYK, W. et al. Assessment of the Nutritional Status and Quality of Life in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Patients: A Comparative Analysis. **Nutrients.**v.14, n.22, p.1-11, 2022.

RAMY, M. H. et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. **Journal Blood Purification.** V. 49, n. 1, p. 202-2011, 2020.

REIS, M. M.; ARANTES, P. M. M. Assessment of handgrip strength validity and reliability of the saehan dynamometer. **Rev fisioterapia e pesquisa.** v. 18, n. 2, p. 176-181, 2011.

SABATINO, A. et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? **Journal Of Nephology.** Parma, Italy. v. 34, n. 3, p. 1347-1372, 2021.

SERRANO E, et al. Uremic Myopathy and Mitochondrial Dysfunction in Kidney Disease. **Int J Mol Sci.**v.23, n.21, p.1-14, 2022.

SCOOT, W. et al. Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk. **Journal of Clinical Hypertension,** v. 23, n. 4, p. 831–834, 2021.

SOYSAL, P. et al. Handgrip strength and health outcomes: Umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies. **Journal of Sport and Health Science.** V.10, n.3, p. 290-295, 2021.

SERPA, T. K. F.; NOGUEIRA, F. DOS S.; MONTEIRO, F. A. Prediction of lean body mass in brazilian adults through arm muscle area. **Rev Bras Med Esporte.** v.20, n.3, p.186-189, 2014.

SAMPAIO, L. Avaliação nutricional. 1 Ed. Série Sala de aula. Salvador: EDUFBA; 2012.

SHIRATORI, A. P. Evaluation protocols of hand grip strength in individuals with rheumatoid arthritis: a systematic review. **Rev Bras Reumatol.** v.54, n. 2, p.140-147, 2014.

TONG, A. et al. Establishing Core Outcome Domains in Hemodialysis: Report of the Standardized Outcomes in Nephrology–Hemodialysis (SONG-HD) Consensus Workshop. **American Journal of Kidney Diseases,** v. 69, n. 1, p. 97–107, 2017.

HWANG S,H. et al. Handgrip Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **J Ren Nutr.** v. 29, n.6, p.471-479, 2019.

YAMANDA, S. et al. Associations Between Surrogates of Skeletal Muscle Mass and History of Bone Fracture in Patients with Chronic Kidney Disease: The Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study. **Calcif Tissue Int.** v.109, n. 4, p.393-404, 2021.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

ANEXO B – Distribuição dos percentis de área muscular do braço corrigida (cm²) para homens e mulheres com até 74,9 anos (FRISANCHO, 1990).

ANEXO C – Distribuição dos percentis de área muscular do braço corrigida (cm²) para idosos acima de 75 anos (BURR E PHILLIPS, 1994).

ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo ao Journal of Renal Nutrition.

ANEXO A – Parecer do comitê de ética e pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: SARCOPENIA COMO FATOR DE RISCO PARA DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

Pesquisador: KAROLINE BARBARA DA SILVA OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56066822.7.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.324.642

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte longitudinal a ser realizada com pacientes renais crônicos entre 18 e 80 anos de idade, em programa regular de hemodiálise (HD), tendo início estimado em fevereiro de 2022 após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O estudo objetiva a avaliação da sarcopenia em pacientes renais crônicos em HD, através de métodos de fácil aplicabilidade e baixo custo para avaliação da massa muscular, força muscular e desempenho físico

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a presença de sarcopenia em pacientes renais crônicos em programa regular de hemodiálise e seu impacto como fator de risco para hospitalizações.

Objetivo Secundário:

- Coletar dados inerentes às características clínicas dos pacientes;- Utilizar parâmetros de baixo custo e fácil aplicabilidade para avaliação da massa muscular, força muscular e capacidade funcional, classificando os pacientes não sarcopênicos, sarcopênicos e sarcopênicos graves;
- Avaliar o impacto da sarcopenia identificada em pacientes com DRC em HD, no surgimento de eventos cardiovasculares e mortalidade;- Definir quais dos parâmetros utilizados possuem maior relação com os desfechos clínicos primário e secundários investigados;
- Validar parâmetros com pontos de corte específicos para avaliação e diagnóstico de sarcopenia

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, Meiro do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.324.642

em pacientes portadores de DRC em HD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Dentre os riscos inerentes à pesquisa destacam-se o possível constrangimento da exposição, redução da autoestima provocada pela investigação de complicações da patologia, além dos riscos psicológicos que possam vir a contribuir com o declínio do estado emocional. Para minimizar os riscos citados acima, os pacientes serão devidamente informados sobre o estudo, o objetivo, os métodos a serem adotados, bem como a publicação dos resultados com a preservação de seu anonimato e sigilo das informações pessoais dos pacientes do início ao fim do estudo. Em caso de desconforto ao responder o questionário e/ou realizar as aferições de avaliação junto aos demais pacientes, este paciente será avaliado individualmente. Caso seja identificado qualquer indicio de risco psicológico, profissionais de psicologia que compõem a equipe multiprofissional na assistência a estes pacientes, serão prontamente acionados.

Benefícios:

A sarcopenia já é considerada uma patologia muscular comumente observada em pacientes com DRC, especialmente em estágios mais avançados.

É de extrema importância a avaliação regular destes pacientes quanto à existência de tal condição e os possíveis riscos oriundos desta, contribuindo para sua prevenção e retardo de sua progressão. Diante disto, dentre os benefícios do estudo, destacam-se o auxílio no estabelecimento de métodos considerados de fácil aplicabilidade e baixo custo para avaliação da sarcopenia em pacientes com DRC em HD, bem como a validação de pontos de corte para identificação da sarcopenia nestes pacientes. Além disto, o presente estudo contribuirá para maior conhecimento e conscientização dos profissionais de saúde acerca do tema, haja visto que a sarcopenia ainda é bastante negligenciada na prática clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo objetiva investigar a presença de sarcopenia em pacientes com DRC em HD e seu impacto como fator de risco desfechos clínicos indesejáveis. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo a ser realizado entre fevereiro 2022 e fevereiro de 2023, com pacientes entre 18 e 80 anos. A sarcopenia será avaliada através da equação estimativa da Área Muscular do Braço corrigida, aferição da Espessura do Músculo Adutor do Polegar (EMAP), Circunferência da Panturrilha (CP), além da Força de Preensão Manual (FPM) por dinamometria e aplicação do

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.324.642

Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e o teste de velocidade de marcha com distância de 6M para avaliação do desempenho físico. Após a identificação dos pacientes sarcopênicos e não sarcopênicos, estes serão acompanhados por um período de 12 meses para investigação da ocorrência dos desfechos, concernente ao número de hospitalizações, eventos cardiovasculares e mortalidade.

Os dados serão tabulados e analisados estatisticamente de acordo com as variáveis dependentes, consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Espera-se contribuir para o estabelecimento de protocolos clínicos de avaliação específicos para pacientes com DRC em HD, além de ampliar o acervo científico acerca do tema, visto que a sarcopenia ainda é muito negligenciada na prática clínica.

Detalhamento:

Os prontuários dos pacientes assim como as fichas de acompanhamento das sessões de hemodiálise serão utilizadas para a coleta de dados imprescindíveis à pesquisa. Os dados a serem coletados incluem dados bioquímicos, tempo de tratamento hemodialítico, tipo de acesso vascular, idade, sexo, peso seco, altura e patologia de base para a doença renal crônica.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

300

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Declaração de Pesquisadores declaracao_pesquisadores.jpg

Projeto Detalhado / Brochura Investigador PROJETO_FINAL.pdf

Outros autorizacao_hospitalsantacasa.pdf

Orçamento ORCAMENTO.pdf

Declaração de Instituição e Infraestrutura infraestrutura.jpg

Cronograma CRONOGRAMA.pdf

Declaração de concordância autorizacao_hospitalsanatorio.pdf

Outros confidencialidade.jpg

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de

Ausência

TCLE.pdf

Folha de Rosto FOLHA_DE_ROSTO.pdf

Outros ficha_de_contatos.jpg

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: cep@ufal.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**



Continuação do Parecer: 5.324.642

Outros conflito_de_interesses.jpg

Recomendações:

Acréscimo ao TCLE a numeração, conforme o exemplo: 1/2;2/2

Ao final do TCLE colocar o seguinte texto e enviar notificação: "Se voce tiver duvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, voce pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFAL, pelo telefone: (82) 3214- 1041 , ou no período pandêmico pelo e-mail cep@ufal.br. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos que realizam a revisao etica inicial e continuada do estudo de pesquisa para mante-lo seguro e proteger seus direitos."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1776558.pdf	17/02/2022 16:55:13		Aceito
Outros	ficha_de_contatos.jpg	17/02/2022 16:46:40	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Outros	confidencialidade.jpg	17/02/2022 16:42:42	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Outros	autorizacao_hospitalsantacasa.pdf	17/02/2022 16:40:18	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Outros	conflito_de_interesses.jpg	17/02/2022 16:37:19	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Declaração de concordância	autorizacao_hospitalsanatorio.pdf	17/02/2022 16:24:37	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisadores.jpg	17/02/2022 16:22:58	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/02/2022 16:21:56	KAROLINE BARBARA DA SILVA OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.jpg	17/02/2022 16:19:11	KAROLINE BARBARA DA SILVA OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	17/02/2022 16:18:16	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, Mirreio do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.324.642

Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	17/02/2022 16:17:01	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.pdf	17/02/2022 16:12:31	KAROLINE BARBARA DA SILVA OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	17/02/2022 16:07:21	KAROLINE BARBARA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 31 de Março de 2022

Assinado por:
Thaysa Barbosa Cavalcante Brandão
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

ANEXO B – Distribuição dos percentis de área muscular do braço corrigida (cm²) para homens e mulheres com até 74,9 anos (FRISANCHO, 1990).

Idade (anos)	Percentis								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
<i>Homens</i>									
18,0 a 24,9	34,2	37,3	39,6	42,7	49,4	57,1	61,8	65,0	72,0
25,0 a 29,9	36,6	39,9	42,4	46,0	53,0	61,4	66,1	68,9	74,5
30,0 a 34,9	37,9	40,9	43,4	47,3	54,4	63,2	67,6	70,8	76,1
35,0 a 39,9	38,5	42,6	44,6	47,9	55,3	64,0	69,1	72,7	77,6
40,0 a 44,9	38,4	42,1	45,1	48,7	56,0	64,0	68,5	71,6	77,0
45,0 a 49,9	37,7	41,3	43,7	47,9	55,2	63,3	68,4	72,2	76,2
50,0 a 54,9	36,0	40,0	42,7	46,6	54,0	62,7	67,0	70,4	77,4
55,0 a 59,9	36,5	40,8	42,7	46,7	54,3	61,9	66,4	69,6	75,1
60,0 a 64,9	34,5	38,7	41,2	44,9	52,1	60,0	64,8	67,5	71,6
65,0 a 69,9	31,4	35,8	38,4	42,3	49,1	57,3	61,2	64,3	69,4
70,0 a 74,9	29,7	33,8	36,1	40,2	47,0	54,6	59,1	62,1	67,3
<i>Mulheres</i>									
18,0 a 24,9	19,5	21,5	22,8	24,5	28,3	33,1	36,4	39,0	44,2
25,0 a 29,9	20,5	21,9	23,1	25,2	29,4	34,9	38,5	41,9	47,8
30,0 a 34,9	21,1	23,0	24,2	26,3	30,9	36,8	41,2	44,7	51,3
35,0 a 39,9	21,1	23,4	24,7	27,3	31,8	38,7	43,1	46,1	54,2
40,0 a 44,9	21,3	23,4	25,5	27,5	32,3	39,8	45,8	49,5	55,8
45,0 a 49,9	21,6	23,1	24,8	27,4	32,5	39,5	44,7	48,4	56,1
50,0 a 54,9	22,2	24,6	25,7	28,3	33,4	40,4	46,1	49,6	55,6
55,0 a 59,9	22,8	24,8	26,5	28,7	34,7	42,3	47,3	52,1	58,8
60,0 a 64,9	22,4	24,5	26,3	29,2	34,5	41,1	45,6	49,1	55,1
65,0 a 69,9	21,9	24,5	26,2	28,9	34,6	41,6	46,3	49,6	56,5
70,0 a 74,9	22,2	24,4	26,0	28,8	34,3	41,8	46,4	49,2	54,6

Fonte: Frisancho (1990).⁴⁴

ANEXO C – Distribuição dos percentis de área muscular do braço corrigida (cm²) para idosos acima de 75 anos (BURR E PHILLIPS, 1994).

Idade (anos)	Percentis						
	5	10	25	50	75	90	95
<i>Homens</i>							
75 a 79	26,3	28,4	33,6	39,4	45,2	50,4	53,5
80 a 84	23,7	26,6	31,6	37,1	42,6	47,6	50,6
85+	22,7	25,4	29,8	34,7	39,6	44,0	46,7
<i>Mulheres</i>							
75 a 79	19,7	22,4	27,1	32,3	37,5	42,2	44,9
80 a 84	17,2	20,0	24,6	29,7	34,8	39,4	42,0
85+	14,3	17,0	21,7	26,9	32,1	36,8	39,5

Fonte: Burr e Phillips (1984).²

ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo ao Journal of Renal Nutrition.

Journal of Renal Nutrition

Handgrip strength and corrected arm muscle area as risk factors for clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease on hemodialysis.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Research
Keywords:	Keywords: Chronic kidney disease. Hemodialysis. Handgrip strength. Corrected arm muscle area. Hospitalization. Mortality.
Corresponding Author:	Karoline Bárbara da Silva Oliveira, RDN Federal University of Alagoas Maceió, Alagoas BRAZIL
First Author:	Karoline Bárbara da Silva Oliveira, RDN
Order of Authors:	Karoline Bárbara da Silva Oliveira, RDN Cynthia Paes Pereira, RDN, MS Thyago Proença de Moraes, MD, PhD Rodrigo Peixoto Campos, MD, PhD
Abstract:	Objective: To investigate the association of reduced hand grip strength (HGS) and corrected arm muscle area (cAMA) in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD) and the risk of hospitalizations, cardiovascular events, and all-cause mortality. Methods: Prospective cohort of 300 CKD HD patients between 18 and 80 years old. HGS was reduced when <26kg for men and <16kg for women. Participants with cAMA values \leq 15th percentile according to gender and age group were considered reduced. The participants were followed up for at least nine months. Clinical outcomes investigated were hospitalizations, cardiovascular events, and death. To investigate the association between reduced HGS and cAMA with clinical outcomes, univariate and multivariable analyses were performed with Cox proportional hazards regression models. Results: Both reduced HGS, and cAMA were more prevalent in men than women (50% vs. 25.3% $p=0.035$ and 37.7% vs. 8.3% $p<0.001$, respectively). Hospitalization occurred in 85 (37.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 7.02; 95% CI 3.0-16.43; $p<0.001$) and 51 (40.0%) patients with reduced cAMA (HR 1.65; 95% CI 1.02-2.66; $p=0.041$). Cardiovascular events occurred in 33 (14.6%) patients with reduced HGS (multivariable HR 3.93; 95% CI 1.15-13.38; $p=0.029$) and 23 (16.7%) patients with reduced cAMA (multivariable HR 2.92; 95% CI 1.31-6.50; $p=0.009$). The death occurred in 18 (8.0%) patients with reduced HGS (multivariable HR 4.09; CI 95% 0.51-32.77; $p=0.185$) and 14 (10.1%) patients with reduced cAMA (4.08; 95% CI 1.22-13.67; $p=0.022$). Conclusion: CKD patients on HD with reduced HGS and cAMA were at risk for hospitalizations and cardiovascular events. In addition, death was associated with reduced cAMA but not for HGS.