



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

ALINE ARAÚJO PADILHA LAGES

**Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores
inflamatórios nos pacientes em hemodiálise**

Maceió
2024

ALINE ARAÚJO PADILHA LAGES

Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores inflamatórios nos pacientes em hemodiálise

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

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

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante
Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Célia de farias Santos

Maceió
2024

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

Bibliotecária: Girlaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

L174a Lages, Aline Araújo Padilha.

Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores inflamatórios nos pacientes em hemodiálise / Aline Araújo Padilha Lages. – 2024.

77 f. : il.

Orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira .

Coorientadora: Juliana Célia de farias Santos

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Maceió, 2024.

Inclui bibliografia.

Inclui produto

Apêndices: f. 46- 50.

Anexos: f. 51- 77.

1. Anemia. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Sarcopenia. 4. Hemodiálise. 5. Força muscular. I. Título.

CDU: 616.61

Folha de Aprovação

Aline Araújo Padilha Lages
Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores inflamatórios nos
pacientes em hemodiálise

Dissertação submetida ao corpo docente do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade Federal de Alagoas e
aprovada em 27/02/2024.



Documento assinado digitalmente
MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA
Data: 25/07/2024 20:44:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Universidade Federal de Alagoas/ Faculdade de Medicina
Orientadora



Documento assinado digitalmente
JULIANA CELIA DE FARIAS SANTOS
Data: 26/07/2024 14:57:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Juliana Célia de Farias Santos

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Nutrição
Coorientadora

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
ANDRE FALCAO PEDROSA COSTA
Data: 26/07/2024 20:52:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. André Falcão Pedrosa Costa

Universidade Federal de Alagoas/ Faculdade de Medicina
Examinador interno

Profa. Dra. Marcela Cavalcante de Andrade Silva

Universidade Federal de Alagoas/ Faculdade de Medicina
Examinador interno



Documento assinado digitalmente
SAMARA BOMFIM GOMES CAMPOS
Data: 26/07/2024 17:16:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Samara Bomfim Gomes Campos

Universidade Federal de Alagoas / Faculdade de Nutrição
Examinador interno

Dedico as minhas filhas Sofia e Júlia por serem compreensivas nos momentos que a mamãe estava ocupada realizando um sonho dela, ao meu esposo Thiago e aos meus pais Rosane e Denisson por todo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha amiga e orientadora Profa. Dra. Michele Jacintha Cavalcante Oliveira e a minha coorientadora Profa. Dra. Juliane Pereira da Silva por todos ensinamentos, correções e palavras de incentivo. Agradeço em nome do Prof. Dr. Antônio Filipe Pereira Caetano, a todos que fazem parte do Grupo de Estudos em Nefrologia Integrada de Alagoas (GENIAL/UFAL), a colaboração de cada um foi importante para esta pesquisa; ao Prof. Dr. Emiliano de Oliveira Barreto e a colaboradora Juliane Pereira da Silva pela disponibilidade e parceria.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.”

(Paulo Freire)

RESUMO

A Doença Renal Crônica é definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins por um período igual ou superior a três meses conforme *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* de 2013, a progressão da doença pode evoluir com diversas complicações, incluindo a anemia, a inflamação, a diminuição da força muscular e da performance física. Este estudo teve como objetivo analisar se pacientes em hemodiálise com anemia encontravam-se com aumento de citocinas inflamatórias, com diminuição da força muscular e da performance física. Trata-se de um estudo transversal, realizado em 3 clínicas de hemodiálise, com uma população de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, em hemodiálise convencional por no mínimo seis meses. Os participantes responderam questionário socioeconômico padronizado, avaliação antropométrica, avaliação de risco de sarcopenia (questionário SARC-F e SARC-CalF), teste de prensão palmar com dinamômetro hidráulico, teste de velocidade da marcha. Os exames analisados foram: hematócrito, hemoglobina, ferro, ferritina, saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro, albumina e Kt/V *single-pool*. Foi calculada a dose semanal de eritropoetina e o índice de resistência de eritropoetina e coletou citocinas inflamatórias (proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α). Considerou-se a anemia como variável dependente, teve como valor de corte a indicação do uso de agentes estimuladores da eritropoiese (Hemoglobina <10 g/dL) e dividiu-se em dois grupos (sem e com indicação de reposição). Foram 145 participantes, com média de idade de $58,4 \pm 14,6$ anos, 62,5% foram do sexo masculino, sendo 47,7% idosos, 89,8% hipertensos e 54,7% com anemia. Inicialmente, a análise dos dados, não evidenciou a correlação entre anemia, força muscular, performance física e inflamação. Contudo, após ajuste multivariado, o aumento de IL-6 (OR= 3,97, 95% IC: 1,064-14,856 e $p = 0,040$) e a diminuição da força muscular do braço esquerdo (OR= 0,675, 95% IC: 0,467-0,975 e $p = 0,036$) ganharam importância e explicaram de maneira independente a presença de anemia. Com isso, concluiu que a presença de anemia foi associada ao aumento dos níveis de IL-6 e a diminuição da força muscular.

Palavras-chave: Anemia, Sarcopenia, Insuficiência renal, Inflamação.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease is defined by structural or functional abnormalities of the kidneys for a period equal to or greater than three months, according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes of 2013, the progression of the disease can evolve with several complications, including anemia, inflammation, decreased muscle strength and physical performance. This study aimed to analyze whether hemodialysis patients with anemia had an increase in inflammatory cytokines, with a decrease in muscle strength and physical performance. This is a cross-sectional study, carried out in 3 hemodialysis clinics, with a population of both sexes, aged over 18 years, undergoing conventional hemodialysis for at least six months. Participants completed a standardized socioeconomic questionnaire, anthropometric assessment, sarcopenia risk assessment (SARC-F and SARC-CalF questionnaire), handgrip test with a hydraulic dynamometer, and gait speed test. The tests analyzed were: hematocrit, hemoglobin, iron, ferritin, transferrin saturation, total iron binding capacity, albumin and single-pool Kt/V. The weekly dose of erythropoietin and the erythropoietin resistance index were calculated and inflammatory cytokines (C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α) were collected. Anemia was considered as a dependent variable, the cut-off value was the indication of the use of erythropoiesis-stimulating agents (Hemoglobin <10 g/dL) and it was divided into two groups (without and with indication for replacement). There were 145 participants, with a mean age of 58.4 ± 14.6 years, 62.5% were male, 47.7% were elderly, 89.8% were hypertensive and 54.7% were anemic. Initially, data analysis did not show a correlation between anemia, muscle strength, physical performance and inflammation. However, after multivariate adjustment, the increase in IL-6 (OR= 3.97, 95% CI: 1.064-14.856 and $p = 0.040$) and the decrease in left arm muscle strength (OR= 0.675, 95% CI: 0.467- 0.975 and $p = 0.036$) gained importance and independently explained the presence of anemia. With this, he concluded that the presence of anemia was associated with increased levels of IL-6 and decreased muscle strength.

Keywords: *Anemia, Sarcopenia, Renal Insufficiency, Inflammation*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Fluxograma do estudo.	23
Figura 2.	Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.	31
Figura 3.	Forest plot representando o odds ratio ajustado no modelo multivariado de parâmetros para explicar a anemia pela indicação de AEE.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos estudados.	32
Tabela 2. Dados antropométricos, força muscular, performance física e risco de sarcopenia dos grupos estudados.	33
Tabela 3. Regressão logística avaliando fatores associados de maneira independente com a presença de anemia.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEE	Agentes estimuladores de eritropoiese
CERA	Continuous erythropoiesis receptor activator
CTLF	Capacidade total de ligação do ferro
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
EPO	Eritropoetina
EWGSOP	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
FAV	Fístula Arteriovenosa
Hb	Hemoglobina
HIF	Hypoxia inducible fator
Ht	Hematócrito
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IRE	Índice de resistência de eritropoetina
JAK2–STAT3	Janus kinase 2–signal transducer and activator of transcription 3
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reativa
PTH	Paratormônio
REDCap	Research Electronic Data Capture
SPPB	Short Physical Performance Battery
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TUG	Timed-Up and Go Test
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Anemia na doença renal crônica	16
3.2. Sarcopenia associada a doença renal crônica	18
3.2.1. Força muscular	20
3.2.2. Performance física	20
3.3. A Inflamação e suas principais complicações renais	21
4. METODOLOGIA	22
4.1. Tipo de estudo	22
4.2. Local e período do estudo	22
4.3. Tamanho da amostra	22
4.4. Critérios de elegibilidade	22
4.5. Critérios de não inclusão e exclusão	22
4.6. Aspectos éticos	22
4.7. Desenho do estudo	23
4.7.1. Variáveis clínicas	23
4.7.2. Variáveis laboratoriais	24
4.8. Análise estatística	26
5. PRODUTO	27
5.1. Artigo 1: Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores inflamatórios nos pacientes em hemodiálise	27
6. CONCLUSÕES	41
7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	46
ANEXOS.....	51

1. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins por um período igual ou superior a três meses (KDIGO, 2013). Mais de 850 milhões de pessoas são acometidas por alguma doença renal (KDIGO, 2023). No Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2022) o total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano foi de 153.831 pacientes, sendo 9.289 no Nordeste, com taxa de prevalência total estimada de 716 por milhão da população, 95,8% encontravam-se em hemodiálise e tiveram como principais doenças de base o diabetes (32%) e a hipertensão (33%). O custo anual estimado de diálise por paciente nos Estados Unidos foi de US\$ 98.410 (intervalo de confiança de 95%, US\$ 62.827–US\$ 133.994) e variou entre os países em US\$1.560 (Camarões) a US\$89.958 (Holanda), demonstrando uma forte correlação entre o custo de diálise por paciente e o gasto com saúde per capita do país (POCKROS et al., 2021).

As principais complicações da DRC são anemia, acidose metabólica, doença cardiovascular e hiperparatireoidismo secundário que impactam na qualidade de vida dos pacientes (ROMAGNANI et al., 2017). A anemia está presente principalmente nos pacientes com doença renal crônica em estágios mais avançados, conforme observado em uma meta-análise em pacientes com DRC, no qual os estágios 4 e 5 tinham cinco vezes mais chances de ter anemia (TADEREGEW et al., 2023).

Assim como, em um estudo transversal e de coorte prospectivo entre 2016 a 2019, em 57 centros de saúde dos Estados Unidos, com mais de 5 milhões de participantes, a prevalência de anemia severa (hemoglobina <10g/dl) nos homens foi de 3,1%, 7,5%, 17,4% e 29,7% de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), respectivamente, de 45-59, 30-44, 25-29 e < 15ml/min/1.73m². Já nas mulheres, a prevalência de anemia severa foi de 3,9%, 8,6%, 19,4% e 37,6% conforme a diminuição da TFG (FARRINGTON et al., 2023).

A progressão da doença renal crônica também promove elevação dos marcadores inflamatórios, como a Proteína C reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6) (GLUBA-BRZÓZKA et al., 2020). A anemia de doença crônica ocorre tanto pela redução na produção de eritropoetina (EPO), como pelo processo inflamatório. E os pacientes apresentam anemia normocrômica e normocítica, com elevação da PCR e da velocidade de hemossedimentação, além da diminuição da saturação de transferrina e elevação da ferritina (GANZ, 2019).

Outras complicações da DRC acontecem pelo estado catabólico da doença com diminuição da síntese de proteínas e degradação da mesma, levando a redução da massa muscular, da força e da função muscular, predispondo a limitação para realizar atividade física

até diminuição da mobilidade, incapacidade física, risco de quedas, hospitalizações e mortalidade (MOORTHI et al., 2017).

Há poucos estudos que relatam estas associações entre si. Diante disto, este estudo tem como intuito analisar se pacientes em hemodiálise com anemia encontram-se com aumento de marcadores inflamatórios, com diminuição da força muscular e da performance física.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Investigar a associação da anemia com a força muscular, a performance física e marcadores inflamatórios nos pacientes em hemodiálise.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a performance física e mensurar a força muscular;
- Associar a anemia com o risco de sarcopenia;
- Correlacionar a anemia com a cinética do ferro, a dosagem de agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) semanal e o índice de resistência à eritropoetina (IRE).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Anemia na doença renal crônica

A anemia é uma diminuição de eritrócitos no sangue, avaliada pela medição direta dos eritrócitos, pela concentração de hemoglobina e de hematócrito, sendo estas últimas mais utilizadas (FARINHA et al., 2022). Nos pacientes com DRC a etiologia da anemia é multifatorial, podendo está relacionada com: deficiência de eritropoetina, toxinas urêmicas, inflamação crônica, perda sanguínea nas sessões de hemodiálise, hiperparatireoidismo secundário, deficiência de nutrientes como ferro, ácido fólico e vitamina B12 (GLUBA-BRZÓZKA et al., 2020).

A eritropoetina é sintetizada nas células intersticiais peritubulares renais sob ação da hipóxia. Quando ocorre diminuição da oxigenação sanguínea, há inibição da hidroxilação da subunidade α do fator de transcrição genética *hypoxia inducible factor* (HIF), permitindo assim a transcrição de genes envolvidos na secreção da EPO (FARINHA et al., 2022). Na medula óssea a EPO estimula a eritropoiese, ou seja, a diferenciação das células-tronco hematopoiéticas em células linfoides multipotentes e células mieloides multipotentes, estas últimas são responsáveis pela formação dos primeiros precursores eritroides até se diferenciarem em hemácias. A produção, a diferenciação e a divisão dos eritroblastos são mediadas pela EPO e pelo ferro (GANZ, 2019).

Com a piora da TFG há diminuição dos níveis de hemoglobina e isso se deve a redução das células renais responsáveis pela geração de EPO, mesmo sob estímulo da hipóxia. Além disso, as toxinas urêmicas como o sulfato de indoxil, inibem a formação de progenitores hematopoiéticos, reduzem o tempo de vida das hemácias e estimulam a liberação de hepcidina (GLUBA-BRZÓZKA et al., 2020).

A anemia da DRC também está associada a deficiência de ferro. Esta deficiência pode ser absoluta ou funcional. A deficiência de ferro absoluta, ocorre por deficiência carencial de ferro e nos exames laboratoriais observam-se redução do ferro sérico, da saturação de transferrina e da ferritina. Já na deficiência funcional, embora tenha ferro armazenado, a biodisponibilidade do ferro para eritropoiese encontra-se reduzida e nos exames apresentam ferritina normal ou elevada e diminuição do ferro sérico e da saturação de transferrina. Nesta última situação, também se observa aumento da dosagem da hepcidina, das citocinas inflamatórias e da PCR (BESARAB et al., 2020).

A hepcidina é primordial na homeostase do ferro. Quando ocorre sobrecarga de ferro, a mesma é secretada pelo fígado e inibe a absorção de ferro pelos enterócitos duodenais, bem como a liberação de ferro armazenada nos macrófagos, reduzindo assim a oferta de ferro para a medula óssea. Cerca de 95% do ferro necessário na eritropoiese é proveniente dos macrófagos, que atuam fagocitando eritrócitos senescentes (BESARAB et al., 2020).

No entanto, a hepcidina é responsiva não apenas à sobrecarga de ferro, mas também à inflamação. Os pacientes com DRC encontram-se em um estado inflamatório crônico, apresentando níveis elevados de PCR, interleucina-1 (IL-1), IL-6, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon- γ . Estas citocinas promovem a liberação de hepcidina dos hepatócitos e com a redução da TFG, os níveis de hepcidina também aumentam pois são excretadas pelos rins. Conseqüentemente, os níveis séricos de ferro circulante reduzem, tornando o suprimento de ferro inadequado para a medula óssea realizar a eritropoiese (GAO et al., 2023). O interferon- γ promove o aumento da produção de células mieloides em detrimento dos precursores eritroides, assim como estimula a eritrofagocitose pelos macrófagos e a redução do tempo de vida das hemácias. Já o TNF- α inibe a proliferação e diferenciação dos precursores eritroides (GANZ, 2019).

O tratamento da anemia associada à DRC tem evoluído ao longo dos anos. Desde a terapêutica de suporte com transfusões sanguíneas, a eritropoetina recombinante e mais recentemente os inibidores da HIF. Uma das primeiras eritropoetinas recombinantes desenvolvidas foi a alfaepoetina prescrita na dose de 20 a 50 UI/kg três vezes por semana. Com a necessidade de meia-vida mais longa foram desenvolvidas as EPO recombinantes de segunda geração: darbepoetina α na dose de 0,45 a 0,75 μ g/kg semanal a quinzenal; e as de terceira geração: *Continuous erythropoiesis receptor activator* (CERA) na dose de 0,6 a 1,2 μ g/kg quinzenal a mensal (FARINHA et al., 2022).

Atualmente, vários estudos tem sido realizados com o uso de inibidores de HIF, os quais mimetizam a resposta natural do organismo à hipóxia, independentemente dos níveis de oxigênio, e ativam a transcrição de vários genes, incluindo a EPO, levando ao aumento da eritropoiese, da expressão do receptor de transferrina e da absorção de ferro (AKIZAWA et al., 2021). Um ensaio clínico randomizado com 305 pacientes, dos quais 204 fizeram uso de roxadustat e 101 de alfaepoetina, mostrou a não inferioridade do inibidor oral da HIF em comparação com a alfaepoetina parenteral para o tratamento da anemia em pacientes submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal na China. Entre os pacientes com níveis

elevados de PCR, os pacientes do grupo roxadustat apresentaram maior aumento do nível de hemoglobina do que os do grupo alfaepoetina (CHEN et al., 2019).

O ensaio clínico randomizado de fase 3 ASCEND-D, teve a participação de 2.964 pacientes de 431 centros em 35 países. E observou que o daprodustat não foi inferior aos AEE convencionais no tratamento da anemia em pacientes com DRC em diálise e na incidência de desfechos cardiovasculares. Os doentes com hiporresponsividade aos AEE e que foram tratados com daprodustat, receberam menos ferro intravenoso do que aqueles que foram tratados com um AEE convencional (SINGH, et al., 2021).

Pacientes submetidos à hemodiálise de manutenção geralmente apresentam balanço negativo de ferro devido à redução da absorção e aumento da perda sanguínea (MACDOUGALL et al., 2019). KDIGO em 2012 definiu ferropenia para valores de ferritina inferiores a 500 pg/dL e/ou índice de saturação de transferrina inferior a 30% para DRC. Vários estudos tem sido realizados comparando as formulações orais e as parenterais, além do uso de doses crescentes de ferro intravenoso, promovendo a redução de hepcidina inerente à condição inflamatória da DRC e o uso de menores doses de EPO recombinante (FARINHA et al., 2022).

O ensaio clínico PIVOTAL realizado em 50 instituições do Reino Unido, randomizou em dois grupos, um de altas dose de sacarose de ferro (400mg mensal para manter concentração alvo de ferritina de 700 µg/l e saturação de transferrina de 40%) e outro com baixas doses de sacarose de ferro (0 a 400mg mensal para manter concentração alvo de ferritina de 200 µg/l e saturação de transferrina de 20%). Este estudo mostrou que a prescrição de altas doses de ferro intravenoso resultou em um risco significativamente menor de morte ou eventos cardiovasculares em comparação com o grupo em uso de baixas doses. Além da necessidade de menores doses de AEE e uma menor incidência de transfusão sanguínea, enquanto a incidência de infecção e hospitalização não teve significância entre os dois grupos (MACDOUGALL et al., 2019).

3.2. Sarcopenia associada a doença renal crônica

A sarcopenia é uma condição clínica que acomete a musculatura esquelética de caráter progressivo e que está vinculada a um maior risco de quedas, perda de autonomia física, maior número de internações e mortalidade, interferindo diretamente na qualidade de vida (NOCE et al., 2021). Vários fatores estão relacionados a sarcopenia como estado nutricional inadequado, sedentarismo, distúrbios endócrinos e metabólicos, doenças crônicas, resistência insulínica e inflamação (FURTADO et al., 2020).

O primeiro consenso sobre sarcopenia foi publicado em 2010 pelo *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP). Os critérios para sarcopenia eram: 1- redução da massa muscular, 2- diminuição da força muscular e 3- redução da performance física. A presença do critério 1, junto com o critério 2 ou 3, era considerada risco de sarcopenia. Entretanto, este consenso foi revisado em 2019 e adotou como principal parâmetro a força muscular e não mais a massa muscular (NOCE et al., 2021).

A sarcopenia pode ser primária, associada ao envelhecimento, ou secundária a causas patológicas como caquexia e perda de energia proteica, presentes em 18% a 75% dos pacientes em hemodiálise (NOCE et al., 2021). A perda de energia proteica favorece a diminuição de massa muscular, força e funcionalidade (NOGUEIRA et al., 2022).

Os pacientes com DRC apresentam redução da capacidade funcional, devido a diminuição da massa muscular. Isto ocorre por diversos fatores: aumento das toxinas urêmicas, deficiência de vitamina D, redução da EPO, resistência insulínica, acidose metabólica, hiporexia, sedentarismo e inflamação sistêmica resultando em níveis elevados de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 β , TNF- α , antagonista do receptor de IL-1 e PCR (NOGUEIRA et al., 2022).

As mitocôndrias são fundamentais no metabolismo das células musculares envolvidas no fornecimento de energia, na homeostase do cálcio e na regulação da apoptose (SERRANO et al., 2022). Os renais crônicos apresentam número reduzido de mitocôndrias na musculatura esquelética, as toxinas urêmicas aumentam a secreção de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, esses prejudicam a função mitocondrial, além de estimular a expressão de miostatina que é um inibidor autócrino do crescimento muscular, provocando atrofia muscular e redução da resistência (WATANABE et al., 2019).

Embora a hemodiálise tenha como finalidade reduzir as toxinas urêmicas, observa-se também a perda substancial de proteínas e aminoácidos durante as sessões, com redução da disponibilidade de nutrientes para a síntese de proteínas musculares, podendo chegar à perda de 5 a 8 g de aminoácidos livres. Da mesma forma, ocorre degradação proteica durante e ao final do tratamento dialítico (NOCE et al., 2021).

Outros fatores contribuintes são as restrições alimentares, a perda de apetite e a plenitude gastrointestinal que podem levar à ingestão insuficiente de proteínas (SHU et al., 2022). Assim como, sedentarismo, atividade restrita durante a diálise e fadiga após a diálise, fazendo com que diminua a frequência dos exercícios físicos, o que causa não apenas aumento da mortalidade cardiovascular, mas também redução progressiva da massa muscular, sendo essa descrita como

"atrofia por desuso" e está relacionada a um risco aumentado de desenvolver sarcopenia (NOCE et al., 2021).

3.2.1. Força muscular

A força muscular é apontada como um importante parâmetro na investigação da sarcopenia, podendo ser avaliada através dos seguintes testes:

- Teste de levantar da cadeira: mede o tempo necessário para que um paciente se levante cinco vezes da posição sentada sem usar os braços, uma vez que o teste de levantar da cadeira requer força e resistência (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).
- Teste de preensão palmar com dinamômetro, no qual a sua redução está associada a um preditor de maus desfechos para os pacientes, como maior tempo de internação hospitalar, aumento das limitações funcionais, má qualidade de vida relacionada à saúde e morte (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Também foi observado que o grau de força preênsil da mão estava inversamente relacionado a todas as causas de mortalidade, dentre elas, as de origem cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (NOCE et al., 2021).

Um estudo transversal na Índia com 83 participantes em hemodiálise aplicou o teste de preensão palmar e observou uma associação entre a redução da força muscular e o tempo que o paciente fazia hemodiálise. Assim como, apresentou uma correlação significativa da força muscular com os níveis de creatinina sérica e a medição da circunferência do braço (BIRAJDAR et al., 2019).

3.2.2. Performance física

A performance física também faz parte dos critérios de sarcopenia, trata-se de um conceito multidimensional que envolve não apenas os músculos, mas também a função nervosa central e periférica, incluindo o equilíbrio. Os instrumentos validados para avaliá-la são: velocidade da marcha, *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e *Timed-Up and Go Test* (TUG). Entretanto, estes testes são prejudicados em situações de demência, distúrbio da marcha ou do equilíbrio. A velocidade da marcha prediz desfechos adversos como incapacidade, comprometimento cognitivo, necessidade de institucionalização, quedas e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Com a progressão da DRC há aumento na inflamação, na disfunção mitocondrial e no estresse oxidativo, quando correlacionados podem contribuir com a diminuição da performance física e da qualidade de vida destes pacientes (GAMBOA et al., 2020).

Um estudo avaliou a associação da performance física com a qualidade de vida em pacientes DRC em hemodiálise e utilizou como ferramenta o SPPB, demonstrando que a performance física se correlacionava inversamente com a idade e diretamente com a qualidade de vida (NOWICKA et al., 2022).

3.3. A Inflamação e suas principais complicações renais

A inflamação é caracterizada pelo aumento de marcadores inflamatórios, incluindo citocinas, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão, nas quais as células do sistema de resposta imune inata estão envolvidas (RAPA et al., 2019). Pacientes com DRC encontram-se em um estado inflamatório crônico relacionados à diversos fatores subjacentes, tais como, infecções, níveis aumentados de citocinas inflamatórias, uremia, presença generalizada de arteriosclerose, entre outros (GLUBA-BRZÓZKA et al., 2020).

A progressão da DRC resulta em redução da capacidade de excreção de fatores inflamatórios, colaborando para a persistência da inflamação crônica (GLUBA-BRZÓZKA et al., 2020). Esta inflamação contribui para a piora da função renal, resistência à insulina, estresse oxidativo, disfunção endotelial, doença mineral óssea, anemia e resistência à EPO (RAPA et al., 2019). Os principais marcadores inflamatórios envolvidos na DRC são a PCR, a IL-6, a IL-1, o TNF- α , as adipocinas, as moléculas de adesão e o ligante CD40 (RAPA et al., 2019).

A IL-1 e a IL-6 suprimem a secreção do paratormônio (PTH), contribuindo assim para a desnutrição, a caquexia e a doença de baixa remodelação óssea. Além disso, a IL-6 está associada ao desenvolvimento de doenças ateroscleróticas (RAPA et al., 2019). Esta interleucina também está correlacionada com a supressão da produção de EPO e hiporesponsividade aos AEE e é preditiva de mortalidade cardiovascular e geral na população em hemodiálise (PERGOLA et al., 2021). Da mesma forma, a PCR tem sido associada à desnutrição, a aterosclerose, a resistência à EPO e a morbidade e mortalidade cardiovascular (RAPA et al., 2019).

Essas citocinas inflamatórias contribuem para a anorexia, a fadiga crônica e a atrofia muscular. Este estado de anorexia pode ser mediado por reguladores circulantes do apetite, como mediadores gástricos (leptina e grelina), adipocinas e as citocinas (TNF- α , IL-6, IL-1).

Contribuindo para a presença e persistência do quadro de desnutrição entre os pacientes renais (TORRES et al., 2022).

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo:

Trata-se de um estudo observacional transversal analítico.

4.2. Local e período do estudo:

O estudo foi realizado nas clínicas de diálise UNIRIM do Hospital Memorial Arthur Ramos, UNIRIM do Hospital do Coração e Centro de Nefrologia do Hospital Veredas. No período de janeiro à junho de 2022.

4.3. Tamanho da amostra:

O cálculo amostral foi realizado por calculadora amostral (<https://calculareconverter.com.br/calculo-amostal>) e elaborada com base no número total de pacientes que realizavam hemodiálise nestas clínicas, admitindo-se um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, foram selecionadas para o estudo 145 participantes.

4.4. Critérios de elegibilidade:

A população estudada foi de indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, com DRC em hemodiálise há pelo menos seis meses.

4.5. Critérios de não inclusão e exclusão:

Não foram incluídos no estudo renais crônicos em diálise peritoneal, DRC em tratamento conservador, gestantes, pacientes em tratamento para hepatite B ou hepatite C, com carga viral elevada de HIV, com diagnóstico de neoplasia nos últimos cinco anos (exceto neoplasia de pele não melanoma).

Foram excluídos aqueles que durante a pesquisa apresentaram diagnóstico confirmado de COVID, doença autoimune em atividade e histórico de internação hospitalar nos últimos 6 meses por sepse ou cirurgias de grande porte.

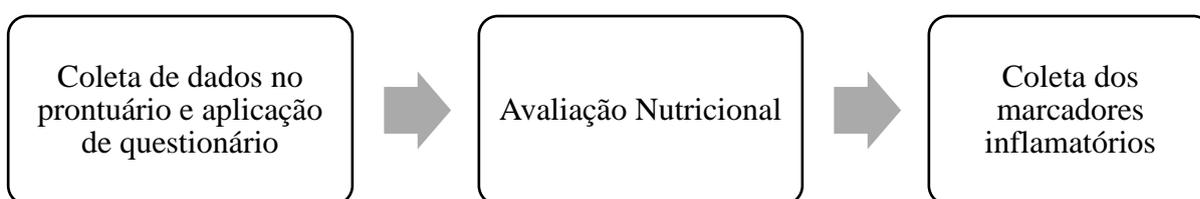
4.6. Aspectos éticos:

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes de número CAAE: 48138121.6.0000.0155 (Anexo A). Os participantes que aceitaram o convite foram informados das etapas do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

4.7. Desenho do estudo:

O estudo foi realizado de acordo com o fluxograma abaixo:

Figura 1. Fluxograma do estudo.



Os participantes responderam questionário socioeconômico padronizado (Apêndice B), avaliação antropométrica, questionário de risco de sarcopenia (EWGSOP2, 2019) e coleta de exames laboratoriais. Os dados coletados foram armazenados no *Research Electronic Data Capture* (REDCap).

Na pesquisa foram analisadas as seguintes variáveis:

4.7.1. Variáveis Clínicas

Avaliação antropométrica:

Para aferição do peso (kg) foi utilizado uma balança digital com capacidade máxima para 150kg e para a estatura (cm), foi utilizado estadiômetro portátil com capacidade para 200cm, ambos segundo metodologia indicada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Após a obtenção do peso e da estatura foi calculado o índice de massa corporal (IMC) por meio da razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado (kg/m²). Para o cálculo do IMC foi considerado o peso seco e os valores de referência foram os preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1995. A circunferência da panturrilha direita (cm) foi medida através de fita métrica inelástica posicionada horizontalmente em volta da panturrilha na circunferência máxima, com o paciente em pé, com as pernas relaxadas e com os pés afastados 20cm um do outro, sendo classificada como redução da massa muscular quando ≤ 33 cm nas mulheres e ≤ 34 cm nos homens conforme proposto por BARBOSA-SILVA em 2016.

Avaliação da força muscular estática:

Foi realizado teste de preensão palmar em ambas as mãos com um dinamômetro hidráulico da marca SAEHAN®, modelo SH5001, antes da sessão de hemodiálise. Durante aferição o participante ficou em posição sentada, com a coluna inteiramente apoiada no encosto da cadeira, com os joelhos fletidos a 90°, os pés totalmente apoiados no solo e os membros superiores posicionados paralelos ao tronco, com os cotovelos flexionados a 90°, na posição neutra e os punhos entre 0° e 30° de extensão e entre 0° e 15° de adução. O participante aplicou força no dinamômetro e foi registrado o valor. O teste foi realizado três vezes em cada braço, respeitando um intervalo de 30 segundos entre cada repetição, considerando o maior valor como resultado. Quanto a classificação, conforme os pontos de corte propostos pelo EWGSOP2, foi apontado como redução da força de preensão palmar quando < 27 kg nos homens e < 16 kg nas mulheres (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Avaliação da performance física:

O teste de velocidade da marcha foi usado para avaliar a performance física e o risco de sarcopenia. O participante caminhou por um percurso de 4 metros antes da sessão de hemodiálise. A velocidade foi medida manualmente com um cronômetro observando o tempo da marcha. Foi considerado como risco de sarcopenia grave quando a velocidade da marcha foi $\leq 0,8$ metros/segundos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Avaliação do risco de sarcopenia:

Foi aplicado questionário SARC-F, instrumento composto por cinco quesitos relacionados a limitações de força, capacidade de caminhar, levantar de uma cadeira, subir escadas e eventos de quedas. Os participantes com resultados acima de quatro pontos foram considerados com risco de sarcopenia (MALMSTROM et al., 2016). Também foi feito o questionário SARC-CalF (Anexo B) que considerou na pontuação a medida da circunferência da panturrilha, sendo risco de sarcopenia quando o resultado final foi ≥ 11 (BARBOSA-SILVA et al., 2016).

4.7.2. Variáveis laboratoriais:

Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos dos prontuários dos pacientes e considerados válidos aqueles coletados nos últimos 3 meses.

Avaliação da anemia:

As variáveis utilizadas para avaliação da anemia foram: hemoglobina, hematócrito e cinética do ferro (ferro, ferritina, saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro).

Foi calculada a dose semanal AEE e o índice de resistência de eritropoetina, sendo a dose semanal de AEE (UI) / peso (kg) / hemoglobina (g/dl) (TAKATA et al., 2021). O AEE usado pelos participantes foi a alfaepoetina conforme prescrição médica.

Quanto aos critérios de anemia, o KDIGO em 2012 considerou como anemia concentrações de hemoglobina menores que 13 g/dl para homens e menores que 12 g/dl para mulheres, sendo estes critérios definidos previamente pela OMS. Entretanto, não houve consenso quanto ao valor ideal de hemoglobina nos pacientes com doença renal crônica em estágio 5, devendo-se manter um nível de hemoglobina entre 10 a 12 g/dl (BREGMAN e PECOITS-FILHO, 2014) e evitar acima de 13 g/dl pelo risco de eventos tromboembólicos (MACDOUGALL, I. C. et al., 2016).

O *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) em 2013 recomendou o início de AEE nos pacientes dialíticos com níveis de hemoglobina abaixo de 10 g/dl, sendo este o valor de corte utilizado na pesquisa, na qual dividiu em dois grupos, sem indicação de AEE e com indicação para o grupo com Hemoglobina < 10g/dl.

Mensuração dos marcadores bioquímicos e inflamatórios:

As variáveis utilizadas para avaliar inflamação foram: albumina, ferritina, PCR, IL-6 e TNF- α . Foram coletadas amostras de sangue no início da sessão de hemodiálise. As amostras foram mantidas em caixa térmica com gelo e encaminhadas ao Laboratório de Nutrição Experimental - UFAL, onde foram centrifugadas (4.000 rpm/10 min) e armazenadas em biofreezer a -80°C. Posteriormente, as amostras de soro foram encaminhadas ao Laboratório de Biologia Celular – UFAL para a análise dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α . E as amostras também foram encaminhadas para o laboratório HEMOPAC para análise da PCR.

Para a quantificação das citocinas IL-6 e TNF- α na amostra foi utilizado o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) por meio de kits adquiridos comercialmente da Peptotech®. Já na mensuração da PCR foi utilizada o método Imunocinético Ponto Fixo Química Seca. A análise seguiu as orientações dos fabricantes.

Adequação dialítica:

Foi utilizado o Kt/V *single-pool* que representa uma relação adimensional do volume de plasma depurado (Kt) dividido pelo volume de distribuição de uréia (V), sendo o K o clearance de uréia na porção aquosa do sangue e o t a duração da sessão de diálise. Foi considerado como uma diálise adequada, quando o valor de Kt/V estava acima de 1,2 (DAUGIRDAS, 2010).

4.8. Análise estatística:

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e porcentagens. As variáveis contínuas foram primeiramente avaliadas quanto a normalidade usando o teste de Shapiro-Wilk, e análise da assimetria dos dados através de histogramas e gráficos Q-Q, bem como análise de medidas de dispersão. Os dados contínuos foram expressos como médias \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer. Para comparações entre variáveis contínuas entre dois grupos independentes foi usado o teste *t de student* ou teste de Mann-Whitney em variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Nas comparações entre mais de dois grupos independentes foi usado teste paramétrico ANOVA com pós-teste de Tukey, e no não-paramétrico foi usado Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn, conforme necessário. Além disso, foram feitas análises de correlação de Spearman para avaliar a correlação entre variáveis contínuas.

Modelos de regressão logística multivariada foram incorporados para avaliar a contribuição independente das variáveis de interesse para explicar os eventos dependentes, incluindo risco de sarcopenia, força muscular e performance física comprometidas. Para isso, primeiramente as variáveis foram avaliadas de maneira univariada, e aquelas que tiveram valor de $p < 0,20$, foram consideradas para entrada nos modelos multivariados, bem como possíveis confundidores. A colinearidade entre variáveis contínuas selecionadas foi avaliada. Para o modelo multivariado, as variáveis selecionadas foram adicionadas manualmente junto com possíveis confundidores e depois foi aplicado o método *stepwise backward* para definição do melhor modelo multivariado para explicação dos eventos dependentes. Esse método consiste na inclusão inicial de todas as variáveis selecionadas e posterior retirada de uma a uma de acordo com critério matemático, que no caso foi de $p > 0,40$, em cada modelo gerado no passo-a-passo, até a obtenção do modelo final, com as variáveis de maior importância para explicar os eventos dependentes. O Odds ratio com respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada variável independente nos modelos. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para as análises.

5. PRODUTO

1. ASSOCIAÇÃO DA ANEMIA, FORÇA MUSCULAR, PERFORMANCE FÍSICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE, submetido segundo as normas da CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY (Anexo C), Qualis A4, Fator de impacto 2.3 (2022).

5.1 PRODUTO 1

Associação da anemia, força muscular, performance física e marcadores inflamatórios na hemodiálise

Aline Araújo Padilha Lages, Laysa Caetano de Azevedo, Matheus Monteiro de Luna Barros, Karin Araújo Melo, José Pedro Cassemiro Micheleto Emiliano de Oliveira Barreto, Juliane Pereira da Silva, Antônio Filipe Pereira Caetano, Juliana Célia de Farias Santos, Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira.

Resumo

Introdução: A doença renal crônica pode evoluir com complicações como anemia, inflamação, diminuição da força muscular e da performance física. Este estudo teve como objetivo analisar se pacientes em hemodiálise com anemia encontravam-se com aumento de citocinas inflamatórias, diminuição da força muscular e da performance física. *Metodologia:* Trata-se de estudo transversal, realizado em 3 clínicas de hemodiálise, com população de ambos sexos, com idade superior a 18 anos, em hemodiálise convencional por no mínimo seis meses. Os participantes responderam questionário socioeconômico, avaliação antropométrica, avaliação de risco de sarcopenia, teste de preensão palmar e de velocidade da marcha. Os exames analisados foram: hematócrito, hemoglobina, cinética do ferro, marcadores inflamatórios, albumina, Kt/V *single-pool*. Considerou-se a anemia como variável dependente, teve como valor de corte a indicação de agente estimulador de eritropoiese (Hemoglobina <10 g/dL) e dividiu-se em dois grupos (sem e com indicação de reposição). *Resultados:* Foram 145 participantes, com média de idade de $58,4 \pm 14,6$ anos, 62,5% do sexo masculino, 47,7% idosos, 89,8% hipertensos e 54,7% com anemia. Inicialmente, a análise dos dados, não evidenciou a

correlação entre anemia, força muscular, performance física e inflamação. Contudo, após ajuste multivariado, o aumento de interleucina-6 (OR= 3,97, 95% IC: 1,064-14,856 e $p = 0,040$) e a diminuição da força muscular do braço esquerdo (OR= 0,675, 95% IC: 0,467-0,975 e $p = 0,036$) ganharam importância e explicaram de maneira independente a presença de anemia. *Conclusão:* A presença de anemia foi associada ao aumento dos níveis de interleucina-6 e a diminuição da força muscular.

Palavras-chave: Insuficiência renal, Anemia, Sarcopenia, Inflamação.

Introdução:

A Doença renal crônica (DRC) é definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins por um período igual ou superior a três meses [1]. As principais complicações da DRC são anemia, acidose metabólica, doença cardiovascular e hiperparatireoidismo secundário que impactam na qualidade de vida dos pacientes [2].

O risco de anemia aumentou gradualmente com a progressão da doença, conforme observado em uma meta-análise em pacientes com DRC, os estágios 4-5 tinham cinco vezes mais chances de ter anemia [3]. Da mesma forma, teve aumento dos marcadores inflamatórios, como a Proteína C reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6) [4]. A anemia de doença crônica ocorre tanto pela redução da produção de eritropoetina (EPO) como pela inflamação [5].

Outras complicações da DRC acontecem pelo estado catabólico da doença com diminuição da síntese de proteínas e degradação da mesma, levando a redução da massa muscular, da força e da função muscular, predispondo a limitação para realizar atividade física, diminuição da mobilidade, risco de quedas, hospitalizações e mortalidade [6].

Há poucos estudos que relatam estas associações entre si. Diante disto, este estudo tem como intuito analisar se pacientes em hemodiálise com anemia encontram-se com aumento de marcadores inflamatórios, com diminuição da força muscular e da performance física.

Material e métodos:

Participantes:

A população estudada foi de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com DRC em hemodiálise convencional por no mínimo seis meses. Não foram incluídos renais crônicos

em diálise peritoneal, DRC em tratamento conservador, gestantes, pacientes em tratamento para hepatite B ou C, HIV, com neoplasia nos últimos cinco anos. Foram excluídos pacientes com COVID, doença autoimune em atividade e histórico de sepse ou cirurgias de grande porte nos últimos 6 meses.

Aspectos éticos:

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes de número CAAE: 48138121.6.0000.0155 e os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desenho do estudo:

Estudo transversal realizado em 3 clínicas de hemodiálise em Maceió-AL, Brasil, no período de janeiro à junho de 2022. Os participantes responderam questionário socioeconômico padronizado, avaliação antropométrica, questionário de risco de sarcopenia (EWGSOP2, 2019) e coleta de exames laboratoriais.

Variáveis clínicas:

Avaliação de risco de sarcopenia: foi aplicado questionário SARC-F, instrumento composto por cinco quesitos relacionados a limitações de força, capacidade de caminhar, levantar de uma cadeira, subir escadas e eventos de quedas. Os resultados acima de quatro pontos foram considerados como risco de sarcopenia [7]. Também foi feito o questionário SARC-CalF que considerou a medida da circunferência da panturrilha, sendo risco de sarcopenia quando a pontuação foi ≥ 11 [8].

Antropometria: foi calculado o índice de massa corporal (IMC) por meio da razão entre o peso corporal e a estatura ao quadrado (kg/m^2), conforme os valores preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1995. Foi medida a circunferência da panturrilha direita segundo proposto por BARBOSA-SILVA em 2016.

Força muscular estática: foi realizado teste de prensão palmar em ambas as mãos com dinamômetro hidráulico da marca SAEHAN®, modelo SH5001 e considerado como redução da força de prensão palmar quando < 27 kg nos homens e < 16 kg nas mulheres [9].

Performance física: foi feito o teste de velocidade da marcha e teve como ponto de corte velocidade $\leq 0,8\text{m/s}$ para risco de sarcopenia grave [9].

Variáveis laboratoriais:

Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos dos prontuários dos pacientes e considerados válidos aqueles coletados nos últimos 3 meses. Os exames analisados foram: hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), ferro, ferritina, saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro (CTLF), albumina e Kt/V *single-pool*. Foi calculada a dose semanal dos agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) e o índice de resistência de eritropoetina (IRE), sendo dose semanal de AEE (UI) / peso (kg) / hemoglobina (g/dl) [10]. O AEE usado pelos participantes foi a alfaeritropoetina conforme prescrição médica.

O *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) de 2013 recomendou o início de AEE nos pacientes dialíticos com níveis de hemoglobina abaixo de 10 g/dl, sendo este o valor de corte utilizado na pesquisa, na qual dividiu em dois grupos, sem indicação de AEE e com indicação para o grupo com Hemoglobina < 10g/dl.

As variáveis utilizadas para avaliar inflamação foram: ferritina, PCR, IL-6 e Fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Para a quantificação das citocinas IL-6 e TNF- α foi utilizado o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) por meio de kits adquiridos comercialmente da Peprotech®. Já na mensuração da PCR foi utilizada o método Imunocinético Ponto Fixo Química Seca. A análise seguiu as orientações dos fabricantes.

Análise estatística:

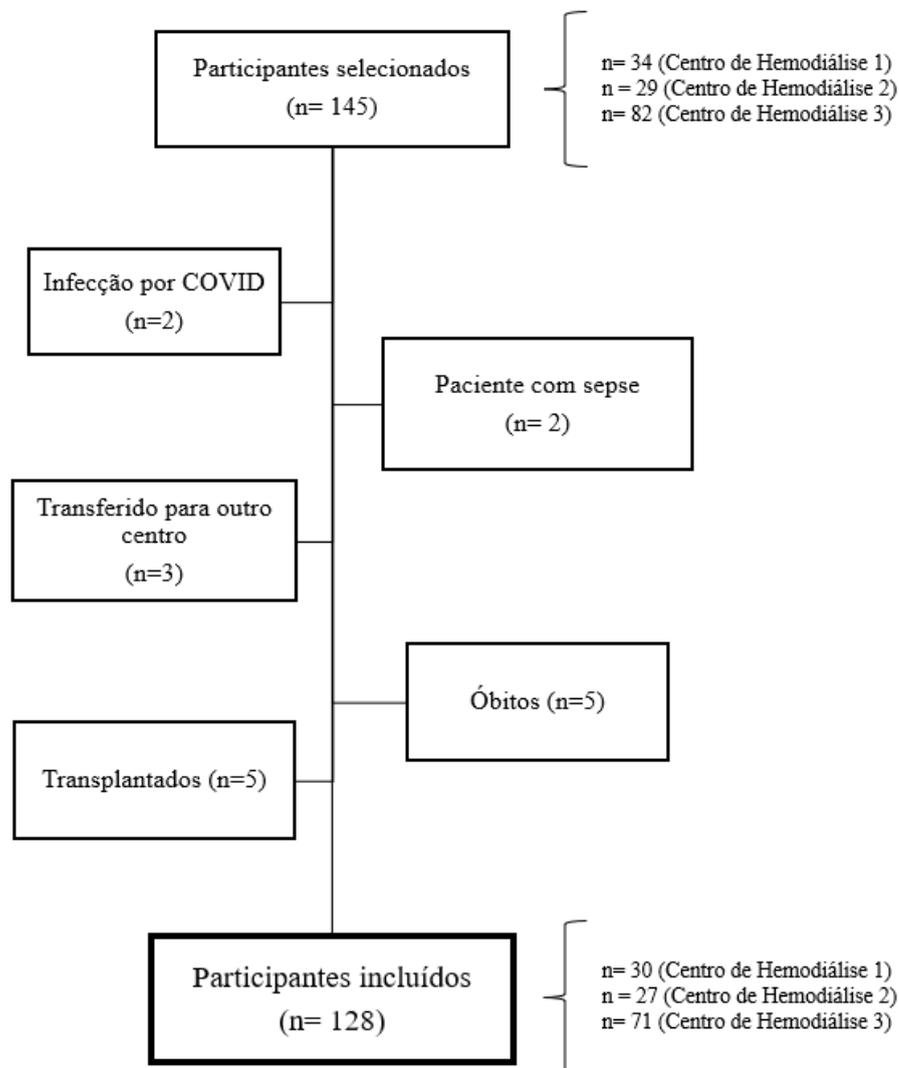
As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a normalidade usando o teste de Shapiro-Wilk e análise da assimetria dos dados através de histogramas e gráficos Q-Q, bem como análise de medidas de dispersão. Os dados contínuos foram expressos como médias \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer. Para comparações entre variáveis contínuas entre dois grupos independentes foi usado o teste *t de student* ou teste de Mann-Whitney em variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Nas comparações entre mais de dois grupos independentes foi usado teste paramétrico ANOVA com pós-teste de Tukey, e no não-paramétrico foi usado Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn, conforme necessário. Além disso, foram feitas análises de correlação de Spearman para avaliar a correlação entre variáveis contínuas. Modelos de regressão logística multivariada foram incorporados para avaliar a contribuição independente

das variáveis de interesse para explicar os eventos dependentes, incluindo risco de sarcopenia, força muscular e performance física comprometidas. Foi aplicado o método *stepwise backward* para definição do melhor modelo multivariado. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para as análises.

Resultados:

Foram selecionados para a pesquisa 145 participantes, destes 17 excluídos (Figura 1).

Figura 2. Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.



Entre os participantes, 62,5% eram do sexo masculino, com idade média de $58,4 \pm 14,6$ anos, sendo 47,7% idosos e 89,8% hipertensos. A anemia foi considerada como variável dependente e foi categorizada conforme a indicação de uso de agentes estimuladores da eritropoiese ($Hb < 10$ g/dL), 54,7% dos participantes apresentaram anemia.

A tabela 1 demonstra os resultados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos participantes e entre cada grupo categorizado conforme a presença de anemia.

Tabela 1. Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos estudados.

	Grupo total (n=128)	Anemia conforme Hemoglobina		p
		Hb ≥ 10 (n=58)	Hb < 10 (n=70)	
Sexo				0,783
Feminino	48 (37,5)	21 (36,2)	27 (38,6)	
Masculino	80 (62,5)	37 (63,8)	43 (61,4)	
Idade, anos	58,4 ± 14,6	60,3 ± 14,5	56,8 ± 14,7	0,18
Faixa etária				0,402
Adulto	67 (52,3)	28 (48,3)	39 (55,7)	
Idoso	61 (47,7)	30 (51,7)	31 (44,3)	
Raça				0,715
Outros	99 (77,3)	44 (76)	55 (79)	
Branca	29 (22,7)	14 (24)	15 (21)	
Comorbidades				
Diabetes	58 (45,3)	24 (41,4)	34 (48,6)	0,416
Hipertensão arterial	115 (89,8)	53 (91,4)	62 (88,6)	0,601
Dados laboratoriais				
Ferro (µg/dL)	57,73 (29 – 85,5)	59,18 (32 - 82)	55,95 (25,5 - 89,5)	0,912
Ferritina (µg/L)	211,25 (73,5 – 371,2)	211,25 (67 - 328)	211,5 (84,2 - 417,8)	0,658
Saturação de transferrina (%)	26 (12,3 – 36,5)	28 (15 - 34)	23,3 (7,1 - 39,2)	0,442
CTLF (µg/dL)	252,9 ± 54,4	250,4 ± 39,9	255 ± 64,5	0,628
Albumina (g/dL)	3,76 ± 0,37	3,83 ± 0,27	3,71 ± 0,43	0,068
Adequação dialítica (Kt/V)	1,568 ± 0,475	1,471 ± 0,428	1,651 ± 0,5	0,037
Paciente bem dialisado (Kt/V ≥ 1,2)	95 (78,5)	43 (77)	52 (80)	0,668
Biomarcadores inflamatórios				
IL 6 (pg/mL)	71,53 (26,31 – 128,68)	63,95 (23,85 - 125,43)	74,49 (34,68 -131,93)	0,523
IL-6 detectável				0,14
Não	16 (12,5)	10 (17,2)	6 (8,6)	
Sim	112 (87,5)	48 (82,8)	64 (91,4)	
TNF-α (pg/mL)	162,21 (89,4 – 244,95)	139 (92,67 - 229,96)	172,05 (89,4 -244,95)	0,602
TNF-α detectável				0,402
Não	61 (47,7)	30 (51,7)	31 (44,3)	
Sim	67 (52,3)	28 (48,3)	39 (55,7)	
PCR (mg/L)	6,25 (2,5 - 13,15)	5,7 (2,5 - 13,2)	6,55 (2,5 - 13,1)	0,418
PCR < 0,5	49 (38,3)	27 (46,6)	22 (31,4)	0,08
Alfapoetina semanal, dose	12000 (12000 – 12000)	12000 (8000 - 12000)	12000 (12000 -24000)	<0,001
IRE	18,9 (13,9 – 31,2)	13,9 (8,1 - 16,7)	28,4 (19 - 41,2)	<0,001

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis.

IRE: índice de resistência à eritropoietina

Na tabela 2 foram apresentados os dados de comparação entre os grupos conforme a presença de anemia com as variáveis independentes como a força muscular, a performance física e o risco de sarcopenia.

Tabela 2. Dados antropométricos, força muscular, performance física e risco de sarcopenia dos grupos estudados.

	Anemia conforme Hemoglobina			P
	Grupo total (n=128)	Hb ≥ 10 (n=58)	Hb < 10 (n=70)	
Antropometria				
IMC (Kg/m ²)	25,5 ± 5,3	25,4 ± 5,3	25,5 ± 5,3	0,915
Circunferência da panturrilha	33,5 ± 3,7	34 ± 4,1	33 ± 3,3	0,197
Força Muscular				
Preensão palmar esquerda	48 ± 22	50 ± 24	46 ± 19	0,350
Classificação de força				1,000
<i>Normal</i>	95 (90,5)	45 (90)	50 (90,9)	
<i>Baixa força</i>	15 (9,5)	5 (10)	5 (9,1)	
Preensão palmar direita	50 ± 23	52 ± 26	49 ± 19	0,769
Classificação de força				0,474
<i>Normal</i>	97 (92,4)	45 (90)	52 (94,5)	
<i>Baixa força</i>	8 (7,6)	5 (10)	3 (5,5)	
Performance física				
Velocidade de marcha (m/s)	1,1 (0,9 – 1,5)	1,1 (0,9 - 1,5)	1 (0,9 - 1,6)	0,386
Classificação da velocidade de marcha				0,616
Normal	16 (15,8)	7 (14)	9 (17,6)	
Baixa velocidade	85 (84,2)	43 (86)	42 (82,4)	
Avaliação da Sarcopenia				
SARC-F (somatório)	2 (0 – 5)	2 (0 - 4)	2 (0 - 5)	0,778
SARC-F				0,363
<i>Normal</i>	87 (69,6)	42 (73,7)	45 (66,2)	
<i>Risco de Sarcopenia</i>	38 (30,4)	15 (26,3)	23 (33,8)	
SARC-CalF (somatório)	10 (3 – 11)	10 (3 – 11)	10 (4 – 11,5)	0,661
SARC-CalF				0,718
<i>Normal</i>	65 (69,1)	31 (67,4)	34 (70,8)	
<i>Risco de Sarcopenia</i>	29 (30,9)	15 (32,6)	14 (29,2)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. Estatística analítica apenas para os casos válidos.

As variáveis contínuas foram avaliadas pela correlação de Spearman (marcadores inflamatórios, força muscular e velocidade da marcha). Observou-se que a albumina sérica se correlacionou diretamente ($\rho = 0,260$, $p = 0,003$) e o Kt/V inversamente com os níveis de hemoglobina ($\rho = -0,257$, $p = 0,004$). Ao correlacionar estas variáveis com o IRE, o Kt/V foi

diretamente correlacionado ($\rho = 0,246$, $p = 0,008$) e a albumina inversamente ($\rho = -0,260$, $p = 0,004$).

Já a correlação entre os níveis séricos de ferro, ferritina e saturação de transferrina com marcadores inflamatórios, força muscular, performance física e risco de sarcopenia, teve como significância a ferritina que foi correlacionada inversamente com a força muscular em ambos os membros superiores (direito: $\rho = -0,204$, $p = 0,037$ e esquerdo: $\rho = -0,198$, $p = 0,043$) e diretamente com os níveis de TNF- α ($\rho = 0,262$, $p = 0,032$).

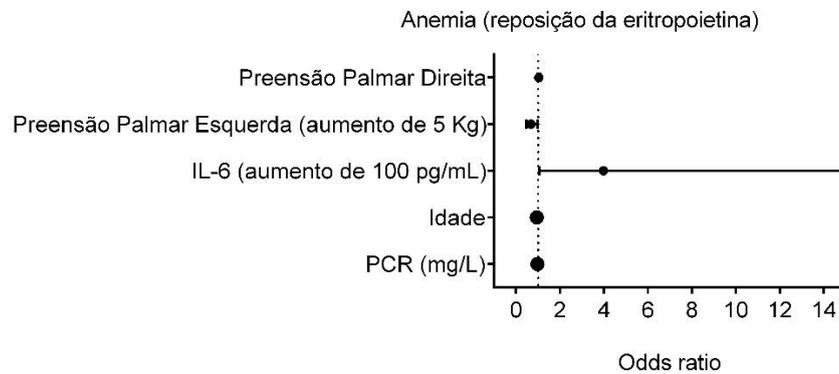
Foi realizada regressão logística multivariada para avaliar a probabilidade dos preditores de interesse com a variável dependente (a presença de anemia). No modelo inicial incluiu as variáveis que tiveram valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Para o modelo final foi aplicado o método *stepwise* do tipo *backward* que selecionou apenas os preditores significativos e, conforme tabela 3, a chance dos pacientes com níveis aumentados de IL-6 terem anemia foi de 3,97 vezes a cada aumento de 100pg/mL de IL-6. Da mesma forma, pacientes com aumento da força muscular em membro superior esquerdo, tiveram um risco de desenvolver anemia em apenas 32,5%, principalmente associado com o aumento a cada 5kg da força muscular (Figura 2).

Tabela 3. Regressão logística avaliando fatores associados de maneira independente com a presença de anemia.

	Anemia conforme Hemoglobina			
	Modelo inicial*		Modelo final*	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	P
Sexo (masculino)	0,418 (0,034 - 5,173)	0,497	-	-
Idade, anos	0,95 (0,854 - 1,056)	0,345	0,944 (0,873 - 1,021)	0,153
Albumina (g/dL)	0,596 (0,016 - 22,324)	0,780	-	-
Adequação dialítica (Kt/V)	1,239 (0,184 - 8,341)	0,825	-	-
TNF-α (pg/mL)	1,001 (0,995 - 1,007)	0,833	-	-
PCR (mg/L)	0,972 (0,924 - 1,022)	0,269	0,972 (0,93 - 1,015)	0,199
IL-6 (aumento de 100 pg/mL)	3,926 (0,906 - 17,016)	0,068	3,976 (1,064 - 14,856)	0,040
Preensão palmar esquerda (aumento de 5kg)	0,718 (0,433 - 1,19)	0,199	0,675 (0,467 - 0,975)	0,036
Preensão palmar direita	1,025 (0,961 - 1,094)	0,452	1,03 (0,973 - 1,091)	0,312
Velocidade de marcha (m/s)	0,62 (0,142 - 2,7)	0,524	-	-
SARC F + CalF (somatório)	1,036 (0,876 - 1,226)	0,680	-	-

*Foi usado o método *stepwise* do tipo *backward* para a seleção das melhores variáveis para explicar a anemia.
IC: intervalo de confiança.

Figura 3. Forest plot representando o odds ratio ajustado no modelo multivariado de parâmetros para explicar a anemia pela indicação de AEE.



Discussão:

Inicialmente, a análise dos dados, não evidenciou a correlação entre anemia, força muscular, performance física e inflamação. Contudo, após ajuste multivariado, o aumento de IL-6 e a diminuição da força muscular do braço esquerdo ganharam importância e explicaram de maneira independente a presença de anemia. Com isso, hipotetizamos que o aumento dos níveis de IL-6 e a diminuição da força muscular em braço esquerdo podem estar relacionados com a presença de anemia em pacientes com DRC em hemodiálise.

A IL-6 atua através da via JAK2–STAT3 (*Janus kinase 2–signal transducer and activator of transcription 3*) aumentando a transcrição do gene da hepcidina nos hepatócitos e agindo diretamente na homeostase do ferro, ou seja, aumenta a produção de hepcidina e esta inibe a absorção de ferro no duodeno e a retirada de ferro dos macrófagos, reduzindo assim a oferta de ferro livre necessária para a eritropoiese. Ela interfere também indiretamente no aumento da resistência à EPO, já que nessa situação, mesmo com o aumento da oferta exógena de EPO, a anemia persiste [5].

Em um estudo com 230 pacientes com DRC (110 pacientes DRC conservador, 50 pacientes em dialise peritoneal e 70 pacientes em hemodiálise), os níveis de IL-6 entre o grupo conservador e em hemodiálise teve diferença significativa no grupo em hemodiálise ($p < 0,05$). Da mesma forma, no grupo em hemodiálise a hepcidina associou-se positivamente com a IL-6 ($R = 0,290$, $p = 0,015$) [11]. No presente estudo não foi feita a dosagem da hepcidina, no entanto demonstrou que a elevação da IL-6 era um fator de risco para anemia, o que corrobora com a possibilidade da IL-6 contribuir nas anemias inflamatórias estimulando a produção de hepcidina.

A PCR e o TNF- α , embora sejam importantes marcadores associados à anemia de origem inflamatória, não demonstraram relação com a anemia neste estudo, contudo os níveis de TNF- α estavam correlacionados com a ferritina, sendo essa considerada um marcador inflamatório quando seus níveis se encontram elevados.

Estes marcadores também promovem a liberação de hepcidina dos hepatócitos e com a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), os níveis de hepcidina aumentam pois são excretados pelos rins [11]. O interferon- γ promove o aumento da produção de células mieloides em detrimento dos precursores eritroides, estimula a eritrofagocitose pelos macrófagos e a redução do tempo de vida das hemácias. Já o TNF- α inibe a proliferação e diferenciação dos precursores eritroides [5].

Dessa forma, considera-se então que com a progressão da DRC há aumento do risco de anemia e piora da inflamação. Em um estudo transversal e de coorte prospectivo entre 2016 a 2019, em 57 centros de saúde dos Estados Unidos, com mais de 5 milhões de participantes, a prevalência de anemia severa (hemoglobina <10g/dl) nos homens foi de 3,1%, 7,5%, 17,4% e 29,7% de acordo com a TFG, respectivamente, de 45-59, 30-44, 25-29 e < 15ml/min/1.73m². E nas mulheres, a prevalência de anemia severa foi de 3,9%, 8,6%, 19,4% e 37,6% conforme a diminuição da TFG [12].

A doença renal crônica também pode levar à redução da capacidade funcional, devido a diminuição da massa muscular. Isto ocorre por diversos fatores: aumento das toxinas urêmicas, deficiência de vitamina D, redução da EPO, resistência insulínica, acidose metabólica, hiporexia, sedentarismo e inflamação [13]. Um estudo transversal com 70 pacientes observou um aumento da resistência aos agentes estimuladores de eritropoetina no grupo que apresentava deficiência de zinco, sarcopenia e diminuição do índice de saturação de transferrina. Entretanto, não demonstrou relação com a elevação da PCR [10].

A força muscular faz parte dos critérios de avaliação de risco de sarcopenia e conforme EWGSOP2 de 2019 foi considerada como principal parâmetro na avaliação de risco de sarcopenia. A redução dela está associada a aumento da mortalidade em pacientes renais crônicos, entretanto, há poucos estudos que analisam a associação direta entre redução de força muscular e anemia. No presente estudo observou-se que a força muscular parece ser fator protetor semelhante ao estudo transversal com 220 pacientes, a mediana da força muscular foi de 22 kg (variação: 8–48 kg), 46% dos pacientes apresentaram baixa força muscular e os níveis de hemoglobina foram menores no grupo de pacientes com baixa força muscular (p=0,0007) [14].

Outros fatores contribuintes são as restrições alimentares, a perda de apetite e a plenitude gastrointestinal que podem levar à ingestão insuficiente de proteínas [15]. Assim como, sedentarismo, atividade restrita durante a diálise e fadiga após a diálise, fazendo com que diminua a frequência dos exercícios físicos, o que causa não apenas aumento da mortalidade cardiovascular, mas também redução progressiva da massa muscular, sendo essa descrita como "atrofia por desuso" e está relacionada a um risco aumentado de desenvolver sarcopenia [16].

O presente estudo demonstra que apenas a redução da força do membro superior esquerdo estava associada a anemia. Embora a maioria da população tenha o membro direito como dominante, não foi possível relacionar esta redução de força à esquerda a presença de fistula arteriovenosa neste membro e nem sugerir que isso ocorra por uma "atrofia por desuso", pelo receio do paciente em usar este membro para realizar qualquer esforço físico maior.

Ademais, a performance física também faz parte dos critérios de sarcopenia conforme EWGSOP2 de 2019 e neste estudo não teve associação dela com a anemia. O instrumento utilizado para avaliá-la foi a velocidade da marcha, entretanto não foi aplicado outros instrumentos como *Short Physical Performance Battery (SPPB)* e *Timed-Up and Go Test (TUG)*. O que nos faz questionar se o instrumento selecionado para avaliar a performance física foi o mais adequado nesta população.

Conclusão:

O aumento dos níveis de IL-6 e a diminuição da força muscular em braço esquerdo podem estar relacionados com a presença de anemia em pacientes com DRC em hemodiálise. Por fim, a importância deste estudo ao demonstrar a relevância da inflamação e da redução da força muscular levou o grupo de pesquisa a novas pesquisas, incluindo protocolos de atividade física na doença renal crônica.

Cumprimento das Normas Éticas:

Conflito de interesses

Todos os autores declararam não haver conflito de interesse.

Aprovação ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes de número CAAE: 48138121.6.0000.0155 e todos os

procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki.

Consentimento informado

Todos os participantes foram inicialmente informados sobre o objetivo e as etapas do estudo, após assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Agradecimentos:

Ao Laboratório de Biologia Celular da Universidade Federal de Alagoas pela análise dos marcadores inflamatórios e ao Programa de Apoio à Pós-graduação (PROAP) financiado pela Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível superior (CAPES) pelo financiamento das citocinas inflamatórias.

Referências:

- 1- KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150.
- 2- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 3). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- 3- Taderegew, M. M., Wondie, A., Terefe, T. F., Tarekegn, T. T., GebreEyesus, F. A., Mengist, S. T., Amlak, B. T., Emeria, M. S., Timerga, A., & Zegeye, B. (2023). Anemia and its predictors among chronic kidney disease patients in Sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 18(2 February). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280817>
- 4- Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Olszewski, R., & Rysz, J. (2020). The influence of inflammation on anemia in CKD patients. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21030725>
- 5- Ganz, T. (2019). Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148–1157. <https://doi.org/10.1056/nejmra1804281>
- 6- Moorthi, R. N., & Avin, K. G. (2017). Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. In *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* (Vol. 26, Issue 3, pp. 219–228). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000318>

- 7- Malmstrom, T. K., Miller, D. K., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Morley, J. E. (2016). SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(1), 28–36. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
- 8- Barbosa-Silva, T. G., Menezes, A. M. B., Bielemann, R. M., Malmstrom, T. K., & Gonzalez, M. C. (2016). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1136–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.08.004>
- 9- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. In *Age and Ageing* (Vol. 48, Issue 1, pp. 16–31). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- 10- Takata, T., Mae, Y., Yamada, K., Taniguchi, S., Hamada, S., Yamamoto, M., Iyama, T., & Isomoto, H. (2021). Skeletal muscle mass is associated with erythropoietin response in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02346-6>
- 11- Gao, Z., Hu, Y., Gao, Y., Ma, X., & Hu, Z. (2023). The association of hepcidin, reticulocyte hemoglobin equivalent and anemia-related indicators on anemia in chronic kidney disease. *Medicine (United States)*, 102(17), E33558. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033558>
- 12- Farrington, D. K., Sang, Y., Grams, M. E., Ballew, S. H., Dunning, S., Stempniewicz, N., & Coresh, J. (2023). Anemia Prevalence, Type, and Associated Risks in a Cohort of 5.0 Million Insured Patients in the United States by Level of Kidney Function. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(2), 201-209.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.07.014>
- 13- Nogueira, Á., Álvarez, G., & Barril, G. (2022). Impact of the Nutrition–Inflammation Status on the Functionality of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 14(22). <https://doi.org/10.3390/nu14224745>
- 14- Gulcicek, S., & Seyahi, N. (2023). Factors Associated with Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Single-Center Study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 29, e939457. <https://doi.org/10.12659/MSM.939457>
- 15- Shu, X., Lin, T., Wang, H., Zhao, Y., Jiang, T., Peng, X., & Yue, J. (2022). Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 13, Issue 1, pp. 145–158). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12890>
- 16- Noce, A., Marrone, G., Ottaviani, E., Guerriero, C., di Daniele, F., Zaitseva, A. P., & di Daniele, N. (2021). Uremic sarcopenia and its possible nutritional approach. *Nutrients*, 13(1), 1–29. <https://doi.org/10.3390/nu13010147>

- 17- KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.*, 62(5):849-859, 2013.
- 18- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no 854. n. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

6. CONCLUSÕES

O aumento dos níveis de IL-6 e a diminuição da força muscular em braço esquerdo podem estar relacionados com a presença de anemia. Porém não teve relação com PCR, TNF- α e performance física. O estudo demonstrou a relevância da inflamação e da redução da força muscular nessa população.

7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O número de participantes foi reduzido considerando-se a perspectiva do cálculo amostral, por situações alheias ao controle dos pesquisadores. Não foi possível dosar a hepcidina, que seria um marcador adicional na avaliação da anemia de doença crônica, por dificuldade de financiamento. Também não foi possível associar a diminuição da força de preensão palmar com a presença de fístulas arteriovenosas (FAV) funcionantes e não-funcionantes nos membros superiores, visto que muitos participantes possuíam mais de uma FAV em ambos os membros.

Contudo este estudo permitiu que o grupo de pesquisa desenvolva os próximos passos incluindo um maior número de participantes, observação rigorosa da presença da FAV e sua correlação com a preensão palmar, atualmente desenvolvendo protocolos de pesquisa com atividade física nessa população.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, T.B. et al. The effects of home-based progressive resistance training in chronic kidney disease patients. *Experimental Gerontology*, 2022.
- AKIZAWA, T. et al. Factors affecting the doses of roxadustat vs darbepoetin alfa for anemia treatment in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. Vol. 25:575–585, 2021.
- BARBOSA-SILVA, T. G. et al. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *JAMDA*, 2016.
- BESARAB, A. e DRUEKE, T.B. The problem with transferrin saturation as an indicator of iron ‘sufficiency’ in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 36: 1377–1383, 2020.
- BIRAJDAR, N. et al. Hand Grip Strength in Patients on Maintenance Hemodialysis: An Observational Cohort Study from India. *Indian J Nephrol*; 29(6): 393-397, 2019.
- BREGMAN, R., PECOITS-FILHO, R. Alvo de hemoglobina. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36 (1 Supl. 1):24-26, 2014.
- CENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2022. Disponível em: [Censo Brasileiro de Nefrologia \(censo-sbn.org.br\)](http://censo-brasil.org.br). Acesso em julho de 2023.
- CHEN, N. et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*; 381:1011-1022, 2019.
- CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Aging*, 48: 16-31, 2019.
- DAUGIRDAS, J.T. et al. Manual de Diálise. Tradução: Telma L.A. Hennemann. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 137 p.
- FARINHA, A. et al. Anemia da Doença Renal Crônica: O estado da Arte. *Acta médica portuguesa*, 2022.
- FARRINGTON, D.K. et al. Anemia Prevalence, Type, and Associated Risks in a Cohort of 5.0 Million Insured Patients in the United States by Level of Kidney Function. *AJKD*, v. 81, 2023.
- FURTADO, E.V.H. et al. Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Nutricion Hospitalaria*, 37(4):855-862, 2020.
- GAMBOA, J.L. et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction Is Present in Patients with CKD before Initiation of Maintenance Hemodialysis. *CJASN*, 2020.
- GANZ, T. Anemia of Inflammation. *The New England Journal of Medicine*: 381;12, 2019.
- GAO, Z. et al. The association of hepcidin, reticulocyte hemoglobin equivalent and anemia-related indicators on anemia in chronic kidney disease. *Medicine*, 2023.

GLUBA-BRZÓZKA, A. et al. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020.

GULCICEK, S. e SEYAHİ, N. Factors Associated with Sarcopenia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Single-Center Study. *Medical Science Monitor*, 2023.

KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* vol 2:279-335, 2012.

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* vol. 3, 2013.

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2023.

KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.*, 62(5):849-859, 2013.

MACDOUGALL, I. C. et al. Anemia na Doença Renal Crônica. In: JOHNSON, R. J. et al. *Nefrologia Clínica: Abordagem terapêutica*. São Paulo: Editora Elsevier, 2016. Cap 83, p. 2667- 2691.

MACDOUGALL, I.C. et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*; 380:447-458, 2019.

MALMSTROM, T. K. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 7: 28–36, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN, Brasília-DF, 2011.

MOORTHI, R.N. e AVIN, K.G. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 26(3): 219–228, 2017.

NOWICKA, M. et al. Association of Physical Performance, Muscle Strength and Body Composition with Self-Assessed Quality of Life in Hemodialyzed Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*, 11(9): 2283, 2022.

NOCE, A. et al. Uremic Sarcopenia and Its Possible Nutritional Approach. *Nutrients*, 13, 147, 2021.

NOGUEIRA, A., ALVAREZ, G. e BARRIL, G. Impact of the Nutrition–Inflammation Status on the Functionality of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2022.

PERGOLA, P.E. et al. Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JASN* 32: 211–222, 2021.

POCKROS, B.M. et al. Dialysis and Total Health Care Costs in the United States and Worldwide: The Financial Impact of a Single-Payer Dominant System in the US. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2021.

RAPA, S.F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019.

ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews*, v. 3, n. 17088, p. 1-24, 2017.

SERRANO, E. et al. Uremic Myopathy and Mitochondrial Dysfunction in Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022.

SHU, X. et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*; 13: 145–158, 2022.

SINGH, A.K. et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*; 385:2325-2335, 2021.

TADEREGEW, M.M. et al. Anemia and its predictors among chronic kidney disease patients in Sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*, 2023.

TAKATA, T. et al. Skeletal muscle mass is associated with erythropoietin response in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 2021.

TORRES, F.G. et al. Evolving Concepts on Inflammatory Biomarkers and Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2022.

WATANABE, H., ENOKI, Y. e MARUYAMA, T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol. Pharm. Bull*, vol. 42, n° 9, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no 854. n. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado INTER-RELAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL, INFLAMATÓRIO, MINERAL-ÓSSEO E CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS, dos pesquisadores pesquisadores Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira (Orientadora – Pesquisador colaborador), Juliana Célia De Farias Santos (Co-orientadora - Pesquisador colaborador), Brenda Alexia De Lima Theodosio (Mestranda- Pesquisador), Larissa Sthefane Santana Da Cunha (Mestranda - Pesquisador), Glaucio Mauren Da Silva Gerônimo (Mestrando - Pesquisador), Aline Araújo Padilha Lages (Assistente técnica - Pesquisador). A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

1. O estudo se destina a pacientes crônicos dialíticos.
2. A importância deste estudo é a de buscar a inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineral-ósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Maior risco cardiovascular em pacientes dialíticos mais inflamados e com desvio nutricional; Maior incidência de calcificação no arco aórtico nos pacientes dialíticos com maior nível de inflamação e pacientes dialíticos mais inflamados apresentam maior nível de sarcopenia.
4. A coleta de dados começará em setembro de 2021 e terminará em setembro de 2022.
5. O estudo será feito da seguinte maneira: Em quatro etapas: 1ª consiste na coleta de dados em prontuários e aplicação de questionários socioeconômicos; 2ª constará da coleta e análise de amostras de sangue; 3ª realização da avaliação nutricional dos pacientes, incluindo testes de força muscular; 4ª realização e avaliação radiográfica abdominal dos pacientes e 5ª avaliação cardiovascular.
6. A sua participação será nas seguintes etapas: Respondendo questionário sócio econômico, indo ao laboratório para coleta sanguínea, se submetendo à avaliação nutricional e realizando a radiografia abdominal e o Ecocardiografia transtorácica com doppler colorido.
7. Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental dos participantes são mínimos, no entanto, a coleta das amostras sanguíneas poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. Além disso, o participante poderá se sentir constrangido no momento da aplicação dos formulários e na avaliação da composição corporal, no entanto, ambas as etapas serão realizadas em um ambiente calmo e seguro para que o participante se sinta confortável. Os exames radiológicos

e ecocardiográficos seguirão todos os protocolos adequados, não incorrendo também em aumento da morbidade destes pacientes, sendo exames não invasivos.

8. Os benefícios esperados com a sua participação no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são: Os benefícios da pesquisa são diversos, visto que será possível avaliar vários aspectos clínicos e suas relações, que podem influenciar diretamente na morbimortalidade de pacientes em diálise. Sendo assim, ter conhecimento sobre essas circunstâncias, de alguma maneira pode proporcionar condições importantes para melhoria da qualidade de vida desse grupo de pacientes.

9. Você poderá contar com a seguinte assistência: o participante de pesquisa receberá a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador), pelo tempo que for necessário em caso de

danos decorrentes da pesquisa, seja ele de natureza médica, psicológica ou de outra natureza, conduzindo-o às Unidades de Pronto Atendimento e se responsabilizando por qualquer despesa que resulte destes atendimento sendo responsável(is) por ela: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira, Juliana Célia de Farias Santos, Brenda Alexia de Lima Theodosio, Larissa Sthefane Santana Da Cunhae Glaucio Mauren Da Silva Gerônimo.

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

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

12. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto para a equipe de pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto após a sua autorização.

13. O estudo não acarretará nenhuma despesa para você.

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

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

Eu,
tendo

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

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

Instituição: HUPAA/UFAL/EBSERH

Endereço: Av. Lourival Melo de Mota, S/N

Complemento: Cidade Universitária

Cidade/CEP: Maceió/ 57.072-900

Telefone: 3202-5812

Contato de urgência: Sr(a). MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA

Endereço: Av. Lourival Melo de Mota, S/N

Complemento: Cidade Universitária

Cidade/CEP: Maceió/ 57.072-900

Telefone: 3202-5812

Ponto de referência: Hospital ao lado da Universidade Federal de alagoas

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

Comitê de Ética em Pesquisa

HUPAA/UFAL/EBSERH Av. Lourival Melo

de Mota, S/N, Cidade Universitária

Telefone:3202-5812

E-mail: cep.hupaa@ebserh.gov.br

Maceió, 02 de junho de 2021.

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

APÊNDICE B - Instrumento de coleta de dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS FACULDADE DE
MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS
MÉDICAS

Data: ____/____/____ Local: _____ Pesquisador: _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: __Sexo: M | F

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: Adulto | Idoso > 60

Procedência: Capital | Interior Município: ____ Telefone: _____

Raça/Cor: Branca | Preta | Parda | Amarela | Indígena

Doenças associadas: DM | HAS | Cardiopatia | outros: _____

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

Escolaridade: Sem instrução | Ensino fundamental incompleto | Ensino fundamental completo | Ensino médio incompleto | Ensino médio completo | Ensino superior incompleto | Ensino superior completo

Estado civil: SIM - Casado/União estável/Com Companheiro | NÃO - Solteiro/Sem companheiro

Crença religiosa: SIM | NÃO Ocupação: ____ Renda familiar:

> 3 salários mínimos | < 3 salários mínimos

HÁBITOS DE VIDA:

Etilismo: SIM | NÃO Se sim, tipo e quantidade: ____ Frequência: ____

Tabagismo: SIM | NÃO Se sim, tipo e quantidade: ____ Frequência: ____

Fez uso de alguma droga ilícita: SIM | NÃO Qual? ____

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL:

A. QUESTIONÁRIO SARC-F + COMPRIMENTO DA PANTURRILHA (em anexo)

B. FORÇA MUSCULAR

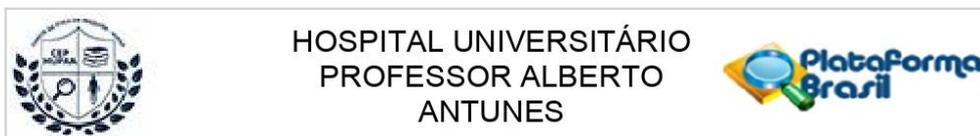
Força da pressão palmar (mão dominante): 1x, 2x, ____ 3x, ____

C. PERFORMANCE FÍSICA - TESTE DE VELOCIDADE DE MARCHA

Tempo de marcha: $\leq 0,8$ m/s - Sarcopenia grave | $\geq 0,8$ m/s - Normal

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do comitê de ética e pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INTER-RELAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL, INFLAMATÓRIO E CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIS CRÔNICOS DIALÍTICOS

Pesquisador: MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48138121.6.0000.0155

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.047.663

Apresentação do Projeto:

O projeto em tela trata-se de uma pesquisa intitulada: Inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineralósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos. A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como uma anormalidade na estrutura e/ou na função renal presente por um período igual ou superior a três meses. Alguns pacientes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da nefropatia crônica, como idosos, hipertensos, diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares e usuários de medicamentos nefrotóxicos. Trata-se de uma enfermidade de caráter progressivo, de modo que, nos estágios finais da DRC, a hemodiálise (HD) é o tratamento de substituição renal preconizado, cujo objetivo é fornecer a remoção de solutos e fluidos urêmicos. Que tem por desiderato avaliar inter-relação do perfil nutricional, inflamatório, mineral-ósseo e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos. Propõe portanto, um estudo observacional do tipo transversal a ser realizado em quatro etapas: 1ª consiste na coleta de dados em prontuários, aplicação de questionários socioeconômicos e coleta de sangue; 2ª avaliação nutricional, incluindo testes de força/função muscular; 3ª mensuração de citocinas inflamatórias e 4ª avaliação cardiovascular. Refere ainda que a amostra será selecionada por conveniência. Os pesquisadores farão o levantamento dos pacientes que estão em tratamento dialítico nos serviços citados e posteriormente farão uma busca inicial de dados por meio dos prontuários. Após a verificação inicial, os pesquisadores farão o convite e recrutamento dos participantes que foram selecionados previamente e que atendem aos critérios de elegibilidade. Na

Endereço: LOURIVAL MELO MOTA KM 14 - Sala CEP; Localizado no Prédio do Centro de Estudos (Anexo ao HUPAA),

Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA

CEP: 57.072-970

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3202-5812

E-mail: cep.hupaa@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.047.663

oportunidade será apresentado o projeto ao paciente, bem como os protocolos bioéticos de sua proteção, culminando na adesão através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Avaliar a inter-relação do perfil nutricional, inflamatório e cardiovascular em pacientes renais crônicos dialíticos.

Objetivos Secundários

Caracterizar o perfil socioeconômico, demográfico e clínico da população estudada;
 Avaliar biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico, função renal, filtração glomerular, microelementos nos grupos estudados;
 Avaliar a adequacidade de diálise nos grupos estudados;
 Avaliar os biomarcadores de inflamação, PCR, IL-1 beta, IL-6 e TNF-, nos grupos estudados;
 Mensurar o perfil nutricional e a composição corporal nos grupos estudados;
 Quantificar a força/função muscular nos grupos estudados;
 Avaliar a função cardiovascular nos grupos estudados;
 Avaliar as correlações de alterações cardiovasculares com alterações de perfil nutricional e força/função muscular nos grupos estudados;
 Associar os escores nutricionais, cardiovasculares e musculares com marcadores inflamatórios nos grupos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental dos participantes são mínimos, no entanto, a coleta das amostras sanguíneas poderá causar algum desconforto, mas serão tomadas todas as medidas necessárias para reduzir a dor da retirada de sangue. Além disso, o participante poderá se sentir constrangido no momento da aplicação dos formulários e na avaliação da composição corporal, no entanto, ambas as etapas serão realizadas em um ambiente calmo e seguro para que o participante se sinta confortável. O exame ecocardiográfico seguirá todos os protocolos adequados, não incorrendo também em aumento da morbidade destes pacientes, sendo exames não invasivos.

BENEFÍCIOS

Endereço: LOURIVAL MELO MOTA KM 14 - Sala CEP; Localizado no Prédio do Centro de Estudos (Anexo ao HUPAA),
Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 57.072-970
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3202-5812 **E-mail:** cep.hupaa@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.047.663

Os benefícios da pesquisa são diversos, visto que será possível avaliar vários aspectos clínicos e suas relações, que podem influenciar diretamente na morbimortalidade de pacientes em diálise. Sendo assim, ter conhecimento sobre essas circunstâncias, de alguma maneira pode proporcionar condições importantes para melhoria da qualidade de vida desse grupo de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo encontra-se de acordo com a Resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem óbices éticos.

Recomendações:

Sem óbices éticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ilma pesquisadora, lembre-se que segundo as resoluções vigentes (Resolução CNS 466/12 e 510/16):

O Sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado, a não ser em estudo com autorização de declínio;

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

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer provatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, no decorrer da pesquisa (até

Endereço: LOURIVAL MELO MOTA KM 14 - Sala CEP; Localizado no Prédio do Centro de Estudos (Anexo ao HUPAA),
Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 57.072-970
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3202-5812 **E-mail:** cep.hupaa@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.047.663

máximo 9 meses do seu início) e ao seu término. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1767156.pdf	03/10/2021 20:10:19		Aceito
Outros	Carta_anuencia_laboratorio.pdf	03/10/2021 20:09:34	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.pdf	03/10/2021 19:56:31	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_hospital_veredas.pdf	03/10/2021 19:53:39	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_unirim.pdf	03/10/2021 19:53:23	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	POP_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:52:54	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:51:27	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DRC_2021_CEP_HUPAA.pdf	03/10/2021 19:51:10	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HU.pdf	16/06/2021 20:01:48	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE	Aceito

Endereço: LOURIVAL MELO MOTA KM 14 - Sala CEP; Localizado no Prédio do Centro de Estudos (Anexo ao HUPAA),
Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 57.072-970
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3202-5812 **E-mail:** cep.hupaa@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.047.663

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HU.pdf	16/06/2021 20:01:48	OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EXPLICITACAO_RESPONSABILIDADE S.pdf	09/06/2021 18:21:43	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	MATERIAL_BIOLOGICO.pdf	09/06/2021 18:20:56	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	09/06/2021 18:19:03	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 19 de Outubro de 2021

Assinado por:
Janaina Salmos
(Coordenador(a))

Endereço: LOURIVAL MELO MOTA KM 14 - Sala CEP; Localizado no Prédio do Centro de Estudos (Anexo ao HUPAA),
Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 57.072-970
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3202-5812 **E-mail:** cep.hupaa@ebserh.gov.br

ANEXO B – Questionário SARC-CalF

COMPONENTE	PERGUNTA	PONTUAÇÃO
FORÇA	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita ou não consegue = 2
AJUDA PARA CAMINHAR	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita, usa apoios ou incapaz = 2
LEVANTAR DA CADEIRA	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita ou não consegue sem ajuda = 2
SUBIR ESCADAS	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas de 10 degraus?	Nenhuma = 0 Alguma = 1 Muita ou não consegue = 2
QUEDAS	Quantas vezes caiu no último ano?	Nenhuma = 0 1-3 quedas = 1 4 ou mais quedas = 2
PANTURRILHA	<p><i>Meça a circunferência da panturrilha direita exposta do(a) paciente em pé, com as pernas relaxadas e com os pés afastados 20cm um do outro.</i></p> <p>Circunferência da panturrilha:</p>	<p>Mulheres: > 33cm = 0 ≤ 33cm = 10</p> <p>Homens: > 34cm = 0 ≤ 34cm = 10</p>
SOMATÓRIO (0-20)		TOTAL
<p>0-10: Sem sinais sugestivos de sarcopenia no momento (Cogitar reavaliação periódica)</p> <p>11-20: Sugestivo de sarcopenia (Prosseguir com a investigação diagnóstica completa)</p>		

ANEXO C – Normas da revista que o artigo foi submetido

Instructions for Authors

Manuscripts should be submitted online to:

<https://www.editorialmanager.com/cene/>

Authorship

Only those who have made a substantial contribution to the work should be designated as authors.

Prerequisites for publication

A copy of the certification form must be submitted to the journal's editorial office at the same time you submit your manuscripts via Editorial Manager.

IMPORTANT: Upon receipt of a Certificate of Exclusive Submission, manuscripts are officially recognized as submissions.

[Certification & COI Form \(Download pdf, 250 kB\)](#)

Posting of preprints is not considered prior publication and will not jeopardize consideration. Authors are encouraged to disclose details of preprint posting, including DOI, upon submission of the manuscript in the cover letter.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" before the References when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest

- Research involving Human Participants and/or Animals

- Informed consent

Conflict of interest

When submitting a manuscript to Clinical and Experimental Nephrology, authors are required to disclose any financial relationship with a biotechnology manufacturer, a pharmaceutical company, or other commercial entity that has an interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript. Please disclose any potential conflicts of interest by using the following example and inserting it between the text and references:

Potential financial conflicts of interest

Employment: Author name (entity name), Consultancies: Author name (entity name), Honoraria: Author name (entity name), Stock ownership or options: Author name (entity name), Grants received: Author name (entity name).

Authors who have no conflicts of interest to declare, please insert the following statement between the text and references.

Disclosure: All the authors have declared no competing interest.

or

Conflict of interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.

Human and Animal Rights

Clinical and Experimental Nephrology has adopted the following editorial policy regarding ethical approval of studies.

When reporting research dealing with any types of data from human subjects (both observational studies and interventional studies) or animal subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee such as the Institutional Review Board (IRB)/Ethics Committee/Animal Welfare Committee, along with the IRB approval number.

The following statement should be included in the text before the References section:

- Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee at which the studies were conducted (IRB approval number XXXXX) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

If authors did not obtain an IRB approval number, the IRB approval form should be submitted and a statement should be inserted in the text before the References section affirming that IRB/Ethics Committee/Animal Welfare Committee approval has been obtained.

In addition, for research dealing the renal transplant, authors should ensure that the studies have been carried out in accordance with the Declaration of Istanbul, and a statement that “the studies were in accordance with the Declaration of Istanbul” must be added to the ethical approval statement. The source of the donor’s kidneys should also be described in the Materials and methods section of the paper.

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

- Ethical approval: All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted (IRB approval number XXXXX).

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

- This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

- This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

- This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Registration of clinical trials

As of January 1, 2015, the journal requires all clinical trials that prospectively assign human subjects to medical interventions, comparison groups, or control groups for the purpose of examining the potential health effects of such interventions, to be registered in one of several free, publicly accessible, non-profit electronically searchable databases such as the one administered by the National Library of Medicine (NLM), which is located at <http://www.clinicaltrials.gov>.

Submitted manuscripts must include the unique registration number in the abstract as evidence of registration. For details regarding the required minimal registration data set, please go to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) site at http://www.icmje.org/#clin_trials.

The journal accepts registration in the following registries:

- <http://www.clinicaltrials.gov/> (Clinical Trials)
- <http://www.anzctr.org.au/> (Australian New Zealand Clinical Trials Registry)
- <http://isrctn.org> (ISRCTN Register)
- <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp> (Netherlands Trial Register)
- <http://www.umin.ac.jp/ctr> (UMIN Clinical Trials Registry)

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

Clinical Trials

Australian New Zealand Clinical Trials Registry

ISRCTN Register

Netherlands Trial Register

UMIN Clinical Trials Registry

Informed Consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

Types of articles

Original articles

An original article should not exceed 4000 words and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Conclusion(s) (optional), Compliance with Ethical Standards, Acknowledgements, References. Word counts should contain Abstract, Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Conclusion(s) (optional), References (excluding Acknowledgements, Compliance with Ethical Standards and Figure Legend).

Manuscripts that exceed the maximum number of words may be returned to the authors without peer-review.

Review articles

Review articles in principle are considered for publication by invitation only. Articles submitted without invitation may also be considered by the Editorial Board, however. If you plan to submit a review article without invitation, please note that it should be no longer than 4,000 words, focused, and deal concisely with contemporary pathophysiological insights, research, diagnosis, or treatment.

Rapid Communications

Rapid Communications are short descriptions of important and timely original research, including technical development. The purpose is to quickly disseminate significant and timely findings. It should not exceed 2000 words including the abstract. No more than three figures or tables may be included.

Images in nephrology

Classic or novel images of kidney and urinary tract diseases will be published at the discretion of the editor. Follow the instructions described in the “Figures” section for the preparation of images. No more than three authors can be included. The title should contain no more than eight words. The legend for an image should concisely present relevant clinical information and should not exceed 150 words.

Authors should include information regarding informed consent if the image involved human participants. Follow the instructions described in the “Informed Consent” section.

Letters to the editor

Letters to the editor will be published at the discretion of the editor. Length must not exceed 500 words, only one table or figure is permitted, and there should be no more than five references. No more than five authors can be included. Clinical and Experimental Nephrology is NOT accepting typical case reports as Letters to the editor. We strongly encourage authors to submit case reports to CEN Case Reports

Preparation of manuscript

Resubmissions must be accompanied by a letter stating how the text has been revised in accordance with the referees’ comments.

Suggested referees

Authors may provide

- names
- addresses
- phone numbers
- fax numbers
- e-mail addresses

of up to three potential referees. These individuals should not be recent collaborators or coauthors (within the last three years), nor should they have provided substantial advice or critique of the submitted manuscript. Authors should note any referees they may wish to exclude and reason(s) for exclusion. The associate editor will make every effort to take these suggestions into account when assigning referees; however, the editor’s decision in this matter is final.

Legal requirements

Submission of a manuscript implies: that its publication has been approved by all coauthors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting

their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author
- The number of words in the manuscript

Abstract

The abstract should not exceed 250 words, and should be arranged under the following subheadings for original articles and short communications:

- Background (the problem addressed and purpose of the study)
- Methods (study design and methods and materials)
- Results (research findings)
- Conclusion(s)

Keywords

Please provide 3 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.

- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Units, terminology, and abbreviations

Abbreviations should be spelled out at first usage and the abbreviated form used thereafter. The nomenclature and abbreviations of the structures of the kidney should be followed according to the recommendations of the Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (Am J Physiol 1988;254:F1-F8, Kidney Int 1988;33:1-7, Pflugers Arch 1988;411;113-129). Generic names should be used for drugs.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables. Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols. Always use footnotes instead of endnotes.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should

only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article
Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999; 36:234–5.
- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* 2000; doi:10.1007/s001090000086
- Book
Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Book chapter
Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology.* London: Academic; 1980. pp. 251–306.
- Online document
Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects.* Royal Society of Chemistry. 1999.

[http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

<http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and the reference list.

[Endnote style \(Download zip, 4 kB\)](#)

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Figures

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color art

- Color art is free of charge, both in print and online.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions into your illustrations.

Figure numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in the text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article/chapter and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure placement and size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- Figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm. The publisher reserves the right to reduce or enlarge figures.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead or in addition to colors for conveying information (color-blind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1.

Electronic supplementary material

Electronic supplementary material will be published in the online version only. It may consist of

- Information that cannot be printed: animations, video clips, sound recordings
- Information that is more convenient in electronic form: sequences, spectral data, etc.
- Large original data, e.g., additional tables, illustrations, etc.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, video, and animations:

- Resolution: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized formats

- Specialized formats such as .pdb (chemical), .vrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting multiple files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering:

- If any supplementary material is supplied, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics ([COPE](#)) the journal will follow the [COPE](#) guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation is helped by following the rules of good scientific practice, which include*:

- The manuscript should not be submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The submitted work should be original and should not have been published elsewhere in any form or language (partially or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work. (Please provide transparency on the re-use of material to avoid the concerns about text-recycling ('self-plagiarism')).
- A single study should not be split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (i.e. 'salami-slicing/publishing').
- Concurrent or secondary publication is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. Examples include: translations or a manuscript that is intended for a different group of readers.
- Results should be presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation (including image based manipulation). Authors should adhere to discipline-specific rules for acquiring, selecting and processing data.
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ('plagiarism'). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks (to indicate words taken from another source) are used for verbatim copying of material, and permissions secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Authors should make sure they have permissions for the use of software, questionnaires/(web) surveys and scales in their studies (if appropriate).
- Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review, and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made. Excessive and inappropriate self-citation or coordinated efforts among several authors to collectively self-cite is strongly discouraged.
- Authors should avoid untrue statements about an entity (who can be an individual person or a company) or descriptions of their behavior or actions that could potentially be seen as personal attacks or allegations about that person.
- Research that may be misapplied to pose a threat to public health or national security should be clearly identified in the manuscript (e.g. dual use of research). Examples include creation of harmful consequences of biological agents or toxins, disruption of immunity of vaccines, unusual hazards in the use of chemicals, weaponization of research/technology (amongst others).
- Authors are strongly advised to ensure the author group, the Corresponding Author, and the order of authors are all correct at submission. Adding and/or deleting authors during the revision stages is generally not permitted, but in some cases may be warranted.

Reasons for changes in authorship should be explained in detail. Please note that changes to authorship cannot be made after acceptance of a manuscript.

*All of the above are guidelines and authors need to make sure to respect third parties rights such as copyright and/or moral rights.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results presented. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential or proprietary data is excluded.

If there is suspicion of misbehavior or alleged fraud the Journal and/or Publisher will carry out an investigation following COPE guidelines. If, after investigation, there are valid concerns, the author(s) concerned will be contacted under their given e-mail address and given an opportunity to address the issue. Depending on the situation, this may result in the Journal's and/or Publisher's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the manuscript is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction:
 - an erratum/correction may be placed with the article
 - an expression of concern may be placed with the article
 - or in severe cases retraction of the article may occur.

The reason will be given in the published erratum/correction, expression of concern or retraction note. Please note that retraction means that the article is **maintained on the platform**, watermarked “retracted” and the explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article.

- The author's institution may be informed
- A notice of suspected transgression of ethical standards in the peer review system may be included as part of the author's and article's bibliographic record.

Fundamental errors

Authors have an obligation to correct mistakes once they discover a significant error or inaccuracy in their published article. The author(s) is/are requested to contact the journal and explain in what sense the error is impacting the article. A decision on how to correct the literature will depend on the nature of the error. This may be a correction or retraction. The retraction note should provide transparency which parts of the article are impacted by the error.

Suggesting / excluding reviewers

Authors are welcome to suggest suitable reviewers and/or request the exclusion of certain individuals when they submit their manuscripts. When suggesting reviewers, authors should make sure they are totally independent and not connected to the work in any way. It is strongly recommended to suggest a mix of reviewers from different countries and different institutions. When suggesting reviewers, the Corresponding Author must provide an institutional email address for each suggested reviewer, or, if this is not possible to include other means of verifying the identity such as a link to a personal homepage, a link to the publication record or a researcher or author ID in the submission letter. Please note that the Journal may not use the suggestions, but suggestions are appreciated and may help facilitate the peer review process.

Authorship principles

These guidelines describe authorship principles and good authorship practices to which prospective authors should adhere to.

Authorship clarified

The Journal and Publisher assume all authors agreed with the content and that all gave explicit consent to submit and that they obtained consent from the responsible authorities at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

The Publisher does not prescribe the kinds of contributions that warrant authorship. It is recommended that authors adhere to the guidelines for authorship that are applicable in their specific research field. In absence of specific guidelines it is recommended to adhere to the following guidelines*:

All authors whose names appear on the submission

- 1) made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work;
- 2) drafted the work or revised it critically for important intellectual content;
- 3) approved the version to be published; and
- 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

* Based on/adapted from:

ICMJE, Defining the Role of Authors and Contributors,

Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication, McNutt et al., PNAS February 27, 2018

Disclosures and declarations

All authors are requested to include information regarding sources of funding, financial or non-financial interests, study-specific approval by the appropriate ethics committee for research involving humans and/or animals, informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals (as appropriate).

The decision whether such information should be included is not only dependent on the scope of the journal, but also the scope of the article. Work submitted for publication may have implications for public health or general welfare and in those cases it is the responsibility of all authors to include the appropriate disclosures and declarations.

Data transparency

All authors are requested to make sure that all data and materials as well as software application or custom code support their published claims and comply with field standards. Please note that journals may have individual policies on (sharing) research data in concordance with disciplinary norms and expectations.

Role of the Corresponding Author

One author is assigned as Corresponding Author and acts on behalf of all co-authors and ensures that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately addressed.

The Corresponding Author is responsible for the following requirements:

- ensuring that all listed authors have approved the manuscript before submission, including the names and order of authors;
- managing all communication between the Journal and all co-authors, before and after publication;*
- providing transparency on re-use of material and mention any unpublished material (for example manuscripts in press) included in the manuscript in a cover letter to the Editor;
- making sure disclosures, declarations and transparency on data statements from all authors are included in the manuscript as appropriate (see above).

* The requirement of managing all communication between the journal and all co-authors during submission and proofing may be delegated to a Contact or Submitting Author. In this case please make sure the Corresponding Author is clearly indicated in the manuscript.

Author contributions

In absence of specific instructions and in research fields where it is possible to describe discrete efforts, the Publisher recommends authors to include contribution statements in the work that specifies the contribution of every author in order to promote transparency. These contributions should be listed at the separate title page.

Examples of such statement(s) are shown below:

- Free text:

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by [full name], [full name] and [full name]. The first draft of the manuscript was written by [full name] and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Example: CRediT taxonomy:

- Conceptualization: [full name], ...; Methodology: [full name], ...; Formal analysis and investigation: [full name], ...; Writing - original draft preparation: [full name, ...]; Writing - review and editing: [full name], ...; Funding acquisition: [full name], ...; Resources: [full name], ...; Supervision: [full name],....

For **review articles** where discrete statements are less applicable a statement should be included who had the idea for the article, who performed the literature search and data analysis, and who drafted and/or critically revised the work.

For articles that are based primarily on the **student's dissertation or thesis**, it is recommended that the student is usually listed as principal author:

A Graduate Student's Guide to Determining Authorship Credit and Authorship Order, APA Science Student Council 2006

Affiliation

The primary affiliation for each author should be the institution where the majority of their work was done. If an author has subsequently moved, the current address may additionally be stated. Addresses will not be updated or changed after publication of the article.

Changes to authorship

Authors are strongly advised to ensure the correct author group, the Corresponding Author, and the order of authors at submission. Changes of authorship by adding or deleting authors, and/or

changes in Corresponding Author, and/or changes in the sequence of authors are **not** accepted **after acceptance** of a manuscript.

- **Please note that author names will be published exactly as they appear on the accepted submission!**

Please make sure that the names of all authors are present and correctly spelled, and that addresses and affiliations are current.

Adding and/or deleting authors at revision stage are generally not permitted, but in some cases it may be warranted. Reasons for these changes in authorship should be explained. Approval of the change during revision is at the discretion of the Editor-in-Chief. Please note that journals may have individual policies on adding and/or deleting authors during revision stage.

Author identification

Authors are recommended to use their ORCID ID when submitting an article for consideration or acquire an ORCID ID via the submission process.

Deceased or incapacitated authors

For cases in which a co-author dies or is incapacitated during the writing, submission, or peer-review process, and the co-authors feel it is appropriate to include the author, co-authors should obtain approval from a (legal) representative which could be a direct relative.

Authorship issues or disputes

In the case of an authorship dispute during peer review or after acceptance and publication, the Journal will not be in a position to investigate or adjudicate. Authors will be asked to resolve the dispute themselves. If they are unable the Journal reserves the right to withdraw a manuscript from the editorial process or in case of a published paper raise the issue with the authors' institution(s) and abide by its guidelines.

Confidentiality

Authors should treat all communication with the Journal as confidential which includes correspondence with direct representatives from the Journal such as Editors-in-Chief and/or Handling Editors and reviewers' reports unless explicit consent has been received to share information.

Open Choice

Open Choice allows you to publish open access in more than 1850 Springer Nature journals, making your research more visible and accessible immediately on publication.

Article processing charges (APCs) vary by journal – [view the full list](#)

Benefits:

- Increased researcher engagement: Open Choice enables access by anyone with an internet connection, immediately on publication.
- Higher visibility and impact: In Springer hybrid journals, OA articles are accessed 4 times more often on average, and cited 1.7 more times on average*.
- Easy compliance with funder and institutional mandates: Many funders require open access publishing, and some take compliance into account when assessing future grant applications.

It is easy to find funding to support open access – please see our funding and support pages for more information.

*) Within the first three years of publication. Springer Nature hybrid journal OA impact analysis, 2018.

[Open Choice](#)

[Funding and Support pages](#)

Copyright and license term – CC BY

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License.

[Find more about the license agreement](#)

Article publishing agreement

Depending on the ownership of the journal and its policies, you will either grant the Japanese Society of Nephrology an exclusive licence to publish the article or will be asked to transfer copyright of the article to the Japanese Society of Nephrology.

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge, both in print and online.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor. After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the online issue, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Open access publishing

To find out more about publishing your work Open Access in *Clinical and Experimental Nephrology*, including information on fees, funding and licenses, visit our [Open access publishing page](#).