



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARIA EDUARDA EVANGELISTA

**COMPARAÇÃO ENTRE CRITÉRIOS DE FRIED CLÁSSICOS
E SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE
FRAGILIDADE EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS PRÉ-
DIALÍTICOS**

Londrina
2021

MARIA EDUARDA EVANGELISTA

**COMPARAÇÃO ENTRE CRITÉRIOS DE FRIED CLÁSSICOS
E SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE
FRAGILIDADE EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS PRÉ-
DIALÍTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino.

Londrina
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Evangelista , Maria Eduarda.

Comparação entre critérios de Fried clássicos e simplificados para o diagnóstico de fragilidade em pacientes renais crônicos pré-dialíticos / Maria Eduarda Evangelista . - Londrina, 2021.
83 f. : il.

Orientador: Vinicius Daher Alvares Delfino.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.

Inclui bibliografia.

1. Doença renal crônica - Tese. 2. Fragilidade - Tese. 3. Critérios de Fried - Tese. 4. Sarcopenia - Tese. I. Delfino, Vinicius Daher Alvares. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

MARIA EDUARDA EVANGELISTA

**COMPARAÇÃO ENTRE CRITÉRIOS DE FRIED CLÁSSICOS
E SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE
FRAGILIDADE EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS PRÉ-
DIALÍTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher A. Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria Cabrera
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 24 de fevereiro de 2021.

Dedico este trabalho aos meus meus pacientes,
aos meus professores e a minha familia.

AGRADECIMENTOS

Á Deus pela perseverança de concluir este desafio.

Ao Gabriel por ler e reler este texto e estar sempre ao meu lado nestes anos.

À minha família pelo carinho, apoio e compreensão.

Ao Dr. Vinicius, obrigado por ser meu orientador neste mestrado e por todo o aprendizado que me proporcionou por todos estes anos.

À equipe do laboratório de pós-graduação e de histologia do HURNPR pela contribuição na realização das análises laboratoriais.

Aos membros da banca pelo tempo dedicado à leitura desta dissertação, pelas correções e sugestões.

EVANGELISTA, Maria Eduarda. **Comparação entre critérios de Fried clássicos e simplificados para o diagnóstico de fragilidade em pacientes renais crônicos pré-dialíticos.** 2021. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

Antecedentes: Fragilidade é uma síndrome associada ao processo de envelhecimento, que leva a fraqueza, desequilíbrio, redução da mobilidade, sarcopenia, vulnerabilidade e aumento do risco de hospitalização e morte. A relação da fragilidade com a doença renal crônica (DRC) é reconhecida, mas sua prevalência em diferentes populações com diferentes estágios de DRC ainda não é bem conhecida. Isto ocorre por várias razões, mas em parte porque os critérios de Fried, que são frequentemente utilizados para o diagnóstico de fragilidade são relativamente complexos e dispendem bastante tempo para sua aplicação. Este trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar a prevalência de fragilidade em pacientes em diferentes estágios de DRC pré-dialítica e comparar o diagnóstico de fragilidade por um método simplificado com o método padrão descrito por Fried. **Métodos:** Realizado um estudo transversal, com uma amostra de conveniência de 97 pacientes, portadores de DRC estágio 3 a 5 com mais de 40 anos, em acompanhamento na nefrologia no ambulatório de especialidades médicas da Universidade Estadual de Londrina, que foram avaliados quanto à função renal e à presença de fragilidade pelos critérios clássicos de Fried, critérios padrão para o diagnóstico de fragilidade, uma avaliação simplificada foi realizada com utilização dos critérios propostos por Wilhelm-Leen e colaboradores e sua acurácia foi avaliada. **Análise estatística:** Para testar a associação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher, nas variáveis quantitativas o teste T-Student e o teste de Mann-Whitney. Também foi estimado o *Odds Ratio* (OR) e o respectivo intervalo de confiança (IC). O nível de significância adotado foi de 5% ($P=0,05$). **Resultados:** A prevalência de fragilidade foi de 26,8% para os critérios de Fried e de 24,74% para os de Wilhelm-Leen, com OR de 24,37 (IC 95% 7,48;79,34 $P= 0,000$). Quando os estágios da DRC foram considerados, a prevalência aumentou significativamente entre os pacientes nos estágios mais avançados da doença, passando de 13,79% no estágio 3 a e atingindo 45,16% entre pacientes no estágio 4. Os critérios simplificados de Wilhelm-Leen apresentaram sensibilidade de 69,23%, especificidade foi de 91,54% e acurácia foi de 85,56% no grupo de pacientes estudados. **Conclusões:** Observou-se uma prevalência elevada de fragilidade na amostra estudada, em comparação aos dados de idosos sem DRC, e a prevalência foi maior quanto menor a taxa de filtração glomerular (TFG). O presente estudo sugere que a utilização dos critérios simplificados de Wilhelm-Leen para o diagnóstico de fragilidade no paciente renal crônico pré-dialítico, fornece resultados aproximados aos critérios clássicos de Fried. Por serem mais simples e de mais fácil aplicação podem ser considerados como uma alternativa prática e relativamente rápida aos critérios de Fried em pacientes semelhantes aos estudados, permitindo o rápido reconhecimento do fenótipo frágil e possibilitando estratégias mais precoces visando reduzir a prevalência de fragilidade nesta população. Estudos maiores, com número maior de pacientes nos diferentes estágios de DRC pré-dialítica são necessários para a validação deste achado.

Palavras-chave: doença renal crônica; fragilidade; critérios de Fried; envelhecimento; sarcopenia

EVANGELISTA, Maria Eduarda. **Comparison between classic and simplified fried criteria for the diagnosis of frailty in pre-dialysis chronic kidney patients.** 2021. 80 p. Dissertation (Master in Health Sciences) - State University of Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

Background: Frailty is a syndrome associated with the aging process, which leads to weakness, imbalance, reduced mobility, sarcopenia, vulnerability and increased risk of hospitalization and death. The relationship between frailty and chronic kidney disease (CKD) is recognized, but its prevalence in different populations with different stages of CKD is still not well known. This occurs for several reasons, but partly because Fried's criteria, which are frequently used for the diagnosis of frailty, are relatively complex and take a long time to be applied. This work was carried out with the objective of evaluating the prevalence of frailty in patients in different stages of pre-dialysis CKD and comparing the diagnosis of frailty by a simplified method with the standard method described by Fried. Methods: A cross-sectional study was carried out, with a convenience sample of 97 patients with stage 3 to 5 CKD over 40 years of age, undergoing nephrology at the outpatient clinic of medical specialties at the State University of Londrina, who were assessed for function renal and the presence of frailty by the classic Fried criteria, standard criteria for the diagnosis of frailty, a simplified assessment was performed using the criteria proposed by Wilhelm-Leen and collaborators and their accuracy was assessed. Statistical analysis: To test the association between categorical variables, Pearson's Chi-Square and Fisher's Exact tests were used, in the quantitative variables, the T-Student test and the Mann-Whitney test. The Odds Ratio (OR) and the respective confidence interval (CI) were also estimated. The level of significance adopted was 5% ($P = 0.05$). Results: The prevalence of frailty was 26.8% for Fried's criteria and 24.74% for Wilhelm-Leen's, with OR of 24.37 (95% CI 7.48; 79.34 $P = 0.000$). When CKD stages were considered, the prevalence increased significantly among patients in the most advanced stages of the disease, from 13.79% in stage 3 to 45.16% among patients in stage 4. The simplified Wilhelm-Leen criteria presented sensitivity of 69.23%, specificity was 91.54% and accuracy was 85.56% in the group of patients studied. Conclusions: There was a high prevalence of frailty in the sample studied, compared to data from elderly people without CKD, and the prevalence was higher the lower the glomerular filtration rate (GFR). The present study suggests that the use of the simplified Wilhelm-Leen criteria for the diagnosis of frailty in pre-dialysis chronic renal patients, provides results that are close to the classic Fried criteria. As they are simpler and easier to apply, they can be considered as a practical and relatively quick alternative to Fried's criteria in patients similar to those studied, allowing for the rapid recognition of the fragile phenotype and enabling earlier strategies to reduce the prevalence of frailty in this population. Larger studies, with a larger number of patients in the different stages of pre-dialysis CKD, are necessary for the validation of this finding.

Keywords: chronic kidney disease; frailty; Fried's criteria; aging; sarcopenia.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS MOLECULARES

AVE	Acidente Vascular Encefálico
CES-D	<i>Center of Epidemiological Studies – Depression</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
IC	Intervalo de Confiança
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL-6	Interleucina 6
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de Massa Corpórea
IVCF-20	Índice de Vulnerabilidade Clínico-funcional-20
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TUGT	<i>Teste timed-up-and-go</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	12
2.2	FRAGILIDADE	15
2.2.1	Fragilidade E Correlação Com DRC.....	18
2.2.2	Diagnóstico De Fragilidade.....	22
2.4	JUSTIFICATIVA.....	25
3	OBJETIVOS	26
3.1	OBJETIVOS GERAIS	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4	MÉTODOS	27
5	ARTIGO CIENTÍFICO	32
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICES	55
	APÊNDICE A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	55
	ANEXOS	57
	ANEXO A Aprovação do CEP/UEL	57
	ANEXO B Instructions to Authors – Nephrology Dialysis Transplantation (NDT).....	62

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) atinge entre 7 e 12% da população mundial. É uma das doenças mais comuns em idosos, frequentemente assintomática, até que estágios avançados da doença sejam atingidos, o que torna o diagnóstico tardio frequente [1].

Segundo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), em sua diretriz de 2012, *CKD Evaluation and Management*, a DRC é definida como alteração da função renal ou anormalidades da estrutura, por mais de 3 meses, com implicações à saúde. A alteração da função renal é descrita como a presença de uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada menor que 60 ml/min/1,73 m² [2].

Fragilidade é uma síndrome geriátrica associada ao processo de envelhecimento, em que o corpo perde gradualmente suas reservas, levando a fraqueza, desequilíbrio, redução da mobilidade, sarcopenia, vulnerabilidade e aumento do risco de hospitalização e morte [3,4]. Acarreta risco 5,5 vezes maior de mortalidade, 2,5 vezes maior de incapacidade e 2,7 vezes maior de perda de mobilidade [3, 5].

Fried et al. definem como frágil as pessoas com pelo menos três das seguintes características: perda de peso não intencional, fraqueza, exaustão, pouca atividade física e lentidão no desempenho motor [6]. Cerca de 10% dos indivíduos acima de 65 anos são frágeis, sendo que este número passa de 25% nos acima de 80 anos [3, 5].

A relação entre pacientes com DRC e fragilidade há tempos é conhecida, sabe-se que a prevalência de DRC vem aumentando no mundo, principalmente entre paciente mais idosos [3]. Esta doença acarreta muitas alterações fisiopatológicas, entre elas: metabolismo mineral e ósseo; inflamação/estresse oxidativo; anemia; desnutrição e aterosclerose, dentre outras. Essas alterações contribuem para o processo de fragilidade, por induzirem sarcopenia e fraqueza [3], chegando a ser considerada um processo de envelhecimento metabólico acelerado. Portanto uma prevalência aumentada de fragilidade entre os portadores de DRC não surpreende, até entre os pacientes mais jovens [4].

1 Uma revisão sistemática de 2017 reuniu 32 estudos sobre fragilidade em
2 paciente com DRC, avaliando um total de 36.076 pacientes, a prevalência de
3 fragilidade chegou até 42,6% em paciente fora da terapia dialítica e a 73% em
4 pacientes em hemodiálise [7].

5 O método diagnóstico de fragilidade mais difundido e validado atualmente é o
6 desenvolvido por Fried et al., mas algumas limitações se impõem ao seu uso na
7 prática clínica, o tempo de execução é longo, instrumentos e tabelas adicionais são
8 necessárias e não podem ser aplicados por profissionais não treinados [3].

9 Portanto um teste com alta precisão e que seja aplicável na prática é de grande
10 importância. O teste ideal deve ser simples, de rápida execução e que possa ser
11 aplicado e interpretado por equipe não especializada. Com isto em mente, novos
12 estudos sobre métodos simples para avaliar a fragilidade na rotina diária devem ser o
13 foco para novos estudos [3, 8].

14 Com ferramentas mais simples, o diagnóstico precoce se torna mais fácil e com
15 isso a identificação de fatores modificáveis, alterando assim o prognóstico destes
16 doentes e até mesmo revertendo o quadro de fragilidade [9].

17 A presença da fragilidade nos pacientes com DRC é um achado comum. Alguns
18 estudos mostram prevalência acentuada em pacientes em terapia dialítica, porém,
19 para os pacientes em tratamento conservador, os estudos são escassos,
20 principalmente no âmbito nacional. O paciente frágil apresenta perda na
21 funcionalidade e na qualidade de vida, sendo que o seu pronto reconhecimento pode
22 direcionar medidas que visem reduzir a fragilidade e melhorar desfechos [3, 4]. O
23 estudo da prevalência de fragilidade nos pacientes com DRC não dialítica, irá auxiliar
24 na melhor compreensão da dimensão da fragilidade neste grupo de pacientes e ajudar
25 no manejo dos pacientes renais crônicos frágeis, de forma a tentar preservar sua
26 funcionalidade, independência, qualidade e expectativa de vida. Atualmente o método
27 clássico para o diagnóstico de fragilidade, os critérios de Fried, são complexos e
28 extensos, o que dificulta a sua utilização na prática clínica. Critérios mais rápidos e
29 simples, validados na população portadora de DRC pré-dialítica ajudariam no
30 diagnóstico precoce e simples da fragilidade, facilitando intervenções com objetivo de
31 mudança do prognóstico destes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo KDIGO, em sua diretriz de 2012, *CKD Evaluation and Management*, a DRC é definida como alteração da função renal ou anormalidades da estrutura, por mais de 3 meses, com implicações à saúde. A alteração da função renal é descrita como a presença de uma TFG estimada menor que 60 ml/min/1,73 m [2].

A prevalência de DRC vem aumentando em todo o mundo, dados recentes mostram que entre 7–12% da população mundial é afetada. Dados brasileiros são poucos disponíveis, mas estudos realizados em outros países de baixa e média renda, mostram prevalências ainda maiores, entre 10-16% da população [1, 5].

A população idosa é particularmente acometida pela DRC, pois a incidência tende a aumentar com a idade, afetando um terço da população com mais de 65 anos. Seguindo este padrão, em torno de 25% dos pacientes em hemodiálise tem mais de 80 anos [3, 10].

Sabe-se que a mortalidade nos pacientes com DRC é elevada, entre 16-22% ao ano nos submetidos a métodos de diálise, mais da metade dessas mortes são ocasionadas por doenças cardiovasculares, já entre os que não são submetidos à terapia dialítica, não há dados disponíveis [2].

A DRC é atualmente estagiada de acordo com a sugestão do KDIGO 2012 e esta classificação leva em consideração a TFG (tabela 1); o grau de Albuminúria adicionado à esta classificação guarda relação com a progressão da DRC e a ocorrência de eventos cardiovasculares, orientando o manejo do paciente e guiando a equipe de saúde quanto ao prognóstico [2].

1 Tabela 1 – Categorias DRC com base na TFG, segundo KDIGO 2012

Categoria da TFG	TFG (ml/min/1,73m²)	Termos
G1	≥ 90	Normal ou aumentada
G2	90-89	Leve
G3a	45-59	Leve a moderada
G3b	30-44	Moderada a grave
G4	15-29	Grave
G5	<15	Rim Terminal

2 Abreviaturas: DRC: Doença renal crônica, TFG: taxa de filtração glomerular.

3 A TFG estimada menor que 60 ml/min/1,73 m² está associada as complicações
 4 da disfunção renal. Estas complicações podem ser divididas em três grupos, maior
 5 toxicidade por drogas, pois a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos
 6 se altera, requerendo ajuste das dosagens, complicações endócrinas e metabólicas,
 7 com surgimento de anemia, acidose, doença mineral óssea, e por último maior risco
 8 de doenças cardiovascular e maior mortalidade quando a TFG alcança a valores
 9 menores que 60 ml/min/1,73 m² [2].

10 O uso de equações para estimar a TFG é muito difundido, estas fórmulas
 11 geralmente levam em consideração a creatinina sérica, o sexo, a idade, a cor da pele
 12 e o peso dos pacientes. As mais utilizadas são: a equação do estudo *Modification of*
 13 *Diet in Renal Disease* (MDRD) e do *Chronic Kidney Disease Epidemiology*
 14 *Collaboration Equation* (CKD-EPI), as quais dispensam a informação sobre o peso do
 15 paciente [5].

16 A definição da causa da DRC é um passo relevante para o tratamento e
 17 prognóstico. As causas da DRC são divididas em causas primárias ou secundárias a
 18 doenças sistêmicas. Na doença renal primária, o processo surge e é confinado ao rim,
 19 enquanto nas doenças sistêmicas o rim é afetado por um processo sistêmico, como
 20 *Diabetes Mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou câncer [2].

21 As causas mais frequentes de DRC em países desenvolvidos são hipertensão
 22 e diabetes, principalmente em idosos [2]. Em diabéticos, a prevalência de DRC é
 23 estimado em 30–40%. Em países mais pobres outras causas de DCR também
 24 ganham destaque, como doenças infecciosas, glomerulonefrites e nefrotoxicidade

1 (anti-inflamatórios não esteroidais e antibióticos). Ressalte-se que a incidência de
2 obesidade e diabetes vem aumentando, tornando a nefropatia diabética mais
3 frequente a cada dia [1].

4 Com a redução da função renal, o estado de homeostase é gradualmente
5 abalado, em estágios iniciais a doença é assintomática, mas com a sua progressão
6 as consequências da perda da homeostase começam a aparecer, como o surgimento
7 de doença óssea, acidose metabólica, descontrole de eletrólitos, hipertensão arterial,
8 anemia e hipervolemia. Os sintomas destas alterações são inespecíficos e incluem
9 fadiga, anorexia, perda de peso, prurido, náuseas, vômitos, câibras musculares,
10 edema e dispneia. Porém nem todos os indivíduos apresentam as mesmas
11 complicações e sintomas, mesmo com níveis semelhantes de perda da função renal
12 [1].

13 O manejo do paciente com doença renal inclui vários aspectos. A princípio a
14 prevenção do agravamento da lesão renal e o controle das complicações causadas
15 por esta disfunção são o objetivo, quanto mais precoce for realizado o diagnóstico e
16 iniciado estas medidas, maior será a eficiência na manutenção da função renal
17 residual. Com a evolução da doença o foco muda para o preparo do paciente para a
18 terapia de substituição renal. Esta modalidade de tratamento habitualmente é indicada
19 quando paciente atinge uma função renal terminal (próximo ao estágio 5), pode ser
20 realizada através de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal [1].

1 2.2 FRAGILIDADE

2

3 Fragilidade é uma síndrome geriátrica associada ao processo de
4 envelhecimento, definida por Fried et al. como a presença de pelo menos três das
5 seguintes características: perda de peso não intencional, fraqueza, exaustão, pouca
6 atividade física e lentidão no desempenho motor [3, 4, 6].

7 Os indivíduos frágeis apresentam pior desempenho na marcha, força e
8 equilíbrio. Também apresentam um aumento de complicações como quedas,
9 institucionalização, redução da mobilidade, hospitalização e mortalidade [11].

10 A prevalência de fragilidade aumenta com o envelhecimento, cerca de 10% dos
11 indivíduos acima de 65 anos são frágeis, sendo que este número passa de 25% nos
12 acima de 80 anos. Esta condição ocorre com mais frequência em mulheres, em
13 indivíduos com nível socioeconômico mais baixo e em portadores de doenças
14 crônicas, particularmente a DM, doenças cardiovasculares, respiratórias e
15 osteoarticulares [3, 5, 12].

16 Este grupo de pacientes apresentam um risco ajustado 5,5 vezes maior de
17 mortalidade, 2,5 vezes maior de incapacidade e 2,7 vezes maior de perda de
18 mobilidade [3, 5].

19 A fragilidade está muito relacionada ao processo de envelhecimento, mas
20 envelhecer não é sinônimo de incapacidades e dependência, e sim, de maior
21 vulnerabilidade. Raramente indivíduos envelhecem sem nenhuma doença; o mais
22 comum é a presença de múltiplas doenças e disfunções orgânicas nos pacientes
23 idosos. A maioria destas doenças não são incapacitantes, mas indivíduos com o
24 mesmo diagnóstico clínico podem ter a capacidade funcional absolutamente distinta
25 um do outro [13, 14].

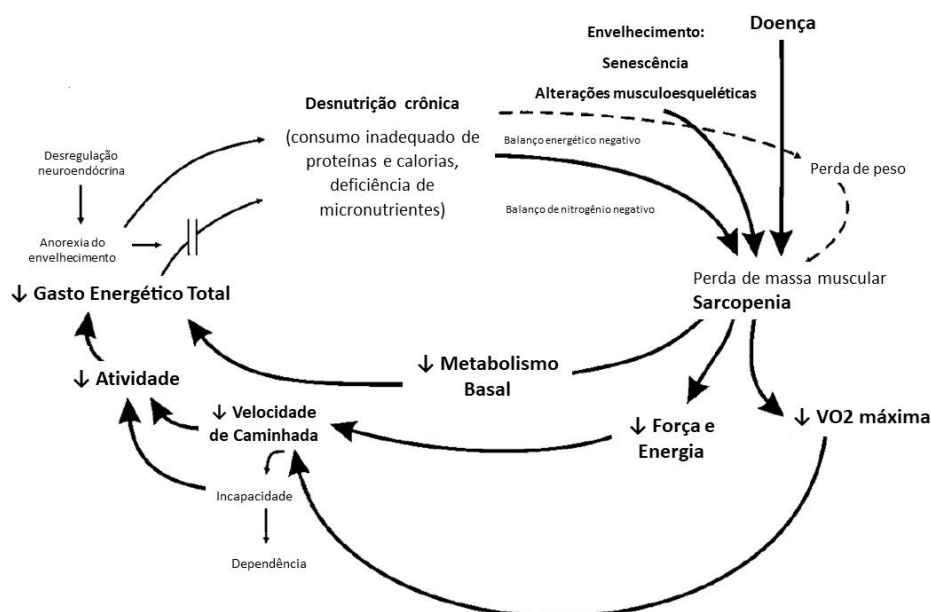
26 A heterogeneidade entre os indivíduos idosos é marcante e progressiva ao
27 longo do processo de envelhecimento. A presença de declínio funcional capaz de
28 restringir a autonomia e a independência do indivíduo não pode ser atribuída ao
29 envelhecimento normal, mas sim à presença de incapacidade funcional, resultante
30 das principais síndromes associadas ao envelhecimento, de forma isolada ou
31 associada [13].

1 A fragilidade é desencadeada pelo processo de envelhecimento em interação
 2 com doenças crônicas. O acúmulo de múltiplos déficits em vários sistemas é
 3 fundamental para o desenvolvimento desta síndrome. Os sistemas endócrino,
 4 respiratório, cardiovascular e músculo esquelético são amplamente afetados,
 5 associados ao declínio psicológico e suporte social inadequado, levam a sarcopenia
 6 e outras falhas multissistêmicas [11, 15]. A fragilidade não é sinônimo de comorbidade
 7 ou incapacidade, e sim a comorbidade é um fator de risco para fragilidade e a
 8 incapacidade é o resultado dessa condição. Ou seja, a fragilidade causa incapacidade
 9 independente da condição clínica subjacente [4].

10 A sarcopenia é central no processo de redução de força e perda funcional em
 11 pacientes frágeis, o que ocasiona a redução na atividade física, que agrava a
 12 sarcopenia e a fraqueza, piorando ainda mais o estado de fragilidade. Este ciclo é
 13 demonstrado na Figura 1, e pode ser exacerbado pela depressão, isolamento social
 14 e outros comportamentos que levam a mais inatividade e perda de funções. Porém a
 15 fragilidade também pode ser encontrada na ausência de sarcopenia, mostrando que
 16 há vários fenótipos de fragilidade [5, 11, 16].

17

18 Figura 1 – Ciclo da Fragilidade



19

20 Figura disponível em: Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.
 21 J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; Mar;56(3):M146-56.

1 Diversas condições clínicas estão relacionadas a fragilidade e em cada uma
2 destas comorbidades mecanismos fisiopatológicos diferentes ganham destaque para
3 o desenvolvimento da fragilidade. A perda de função no sistema nervoso, pelo
4 envelhecimento ou por comorbidade, também tem seu papel no desenvolvimento da
5 fragilidade. A lesão no hipocampo que ocorre na doença de Alzheimer, está
6 relacionada a níveis elevados de glicocorticoides, que se associa a fisiopatologia da
7 fragilidade. Estudos demonstram associação entre fragilidade e o declínio cognitivo,
8 além de maior incidência de fragilidade entre os pacientes com demência. Um quadro
9 inflamatório, com ativação da micróglia, está associado ao delirium, o paciente frágil
10 demonstra maior risco desta complicação e conseqüentemente apresenta uma
11 probabilidade elevada de eventos adversos [17].

12 A doença cerebrovascular também está ligada a fragilidade, pacientes com
13 histórico de acidente vascular encefálico (AVE) tem um risco duas vezes maior de
14 serem diagnosticados com fragilidade. Alguns sintomas de fragilidade, como redução
15 da velocidade de caminhada, estão associados as deficiências físicas que ocorrem
16 após um evento cerebrovascular. Entretanto estudos demonstram que a fragilidade e
17 a doença cerebrovascular já apresentam associação mesmo antes do evento agudo
18 se instalar, fato evidenciado por estudos que compararam imagens neurológicas em
19 pacientes frágeis, mostrando que alterações sub clínicas são muito frequentes [18].

20 A doença cardiovascular e a fragilidade também estão associadas, cada uma
21 das síndromes aumenta a prevalência da outra. Ambas apresentam base
22 fisiopatológica comum, com níveis de marcadores inflamatórios elevados, alterações
23 metabólicas e autonômicas, do mesmo modo, possuem apresentações que se
24 sobrepõem, já que pacientes com insuficiência cardíaca terminal manifestam
25 caquexia, intolerância a atividades físicas e fraqueza muscular [19, 20].

26 Diabetes é uma das doenças crônicas mais prevalentes e está associada a
27 fragilidade em vários aspectos. Dentre eles, a inflamação crônica está presente nas
28 duas condições e contribui com a perda de massa muscular. Outro aspecto é a
29 resistência à insulina, que pode reduzir a síntese proteica e aumentar a proteólise,
30 ocasionando sarcopenia, portanto, menos massa muscular estará disponível para
31 captar a glicose, o que acarretará mais resistência à insulina, gerando assim um ciclo
32 vicioso. Complicações vasculares e alterações hormonais também relacionam a DM
33 a fragilidade, tornando este grupo especialmente vulnerável [21, 22].

1 A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é mais uma comorbidade muito
2 prevalente na velhice, as evidências atuais sugerem uma ligação entre fragilidade e
3 DPOC, mas o papel de cada uma ainda não é totalmente esclarecido. Estas condições
4 compartilham fatores de risco, como idade e tabagismo, além dos fatores
5 fisiopatológicos, como inflamação e desregulação neuroendócrina. O sedentarismo é
6 um forte componente associado, pois pacientes com DPOC tem uma diminuição dos
7 níveis de atividade, o que leva a redução de massa muscular, de velocidade de
8 caminhada e de força [23].

9 Essas informações mostram que a fragilidade não apresenta uma única causa,
10 mas sim é o resultado de uma combinação de problemas, além de ser um processo
11 dinâmico que pode melhorar ou piorar com o tempo. Portanto, a identificação de
12 fatores que podem ser alterados é importante, pois com isso é possível modificar o
13 risco do paciente se tornar frágil e até mesmo reverter o quadro de fragilidade [9, 21].

14

15 2.2.1 Fragilidade E Correlação Com DRC

16

17 Existe maior ocorrência de fragilidade nos portadores de DRC. Sabe-se que a
18 prevalência de DRC vem aumentando no mundo, principalmente entre paciente mais
19 idosos. A DRC está associada a desfechos desfavoráveis, como incapacidades,
20 infecções, doenças cardiovasculares e fragilidade como já referido anteriormente [3].
21 Pacientes frágeis com DRC têm piores desfechos que aqueles robustos com DRC,
22 incluindo-se aumento de quedas, hospitalizações e mortes [15].

23 A DRC acarreta muitas alterações fisiopatológicas, chegando a ser considerada
24 um processo de envelhecimento metabólico acelerado, frequentemente são
25 encontradas alterações no metabolismo mineral e ósseo; inflamação/estresse
26 oxidativo; anemia; desnutrição e aterosclerose, dentre outras. Essas alterações
27 contribuem para o processo de fragilidade, por induzirem sarcopenia e fraqueza.
28 Portanto uma prevalência aumentada de fragilidade entre os portadores de DRC não
29 surpreende e é encontrada até entre os pacientes jovens [3, 4, 24].

30 Este grupo de pacientes possui ingesta alimentar deficiente, um fator que
31 contribui muito para a ocorrência de sarcopenia. Um terço dos pacientes com DRC
32 estágio terminal, apresentam anorexia, e muitos fatores contribuem para este quadro,

1 como a uremia, inflamação, comorbidades, medicamentos e alterações no humor. A
2 redução da atividade física também é um fator importante para o aumento de
3 fragilidade nesta população, contribuindo para o desenvolvimento da sarcopenia
4 [15].

5 Anemia ocorre com relativa frequência neste grupo de pacientes por diminuição
6 na produção e maior resistência a ação da eritropoetina, além de alterações no
7 metabolismo do ferro. Em consequência, a oxigenação tecidual torna-se deficiente,
8 causando redução do desempenho físico, da disposição e do desempenho cognitivo,
9 levando a deterioração da qualidade de vida [5].

10 Um estado pró-inflamatório é frequente nos portadores de DRC e estudos o
11 tem correlacionado ao quadro de fragilidade. Marcadores inflamatórios, como proteína
12 C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são
13 frequentemente encontrados. Isto possivelmente ocorre por redução na eliminação
14 destas citocinas pela função renal prejudicada e maior produção das mesmas na
15 uremia. Quando em diálise, itens como biocompatibilidade das membranas capilares
16 e qualidade da água usada para o tratamento podem intensificar este estado pró-
17 inflamatório. Estas citocinas em níveis elevados prejudicam a sinalização da insulina
18 e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), causando aumento da
19 atividade de corticoides, levando os músculos a sofrerem maior degradação proteica,
20 causando sarcopenia [5,15].

21 A acidose metabólica também é uma condição muito frequente com a redução
22 da função renal e que com o tempo leva a um estado de catabolismo proteico, o qual
23 também contribui a perda de massa magra [15].

24 Deficiência de testosterona também é frequente em homens nas fases
25 avançadas da DRC, particularmente nos idosos. A testosterona é um hormônio
26 esteroide anabolizante, importante na manutenção da massa muscular e óssea. A
27 deficiência de testosterona manifesta-se com disfunção sexual, fadiga, aumento da
28 gordura corporal, perda de massa muscular e diminuição do desempenho físico.
29 Muitas dessas características compõem o espectro ou contribuem para a instalação
30 da fragilidade [2, 9, 15].

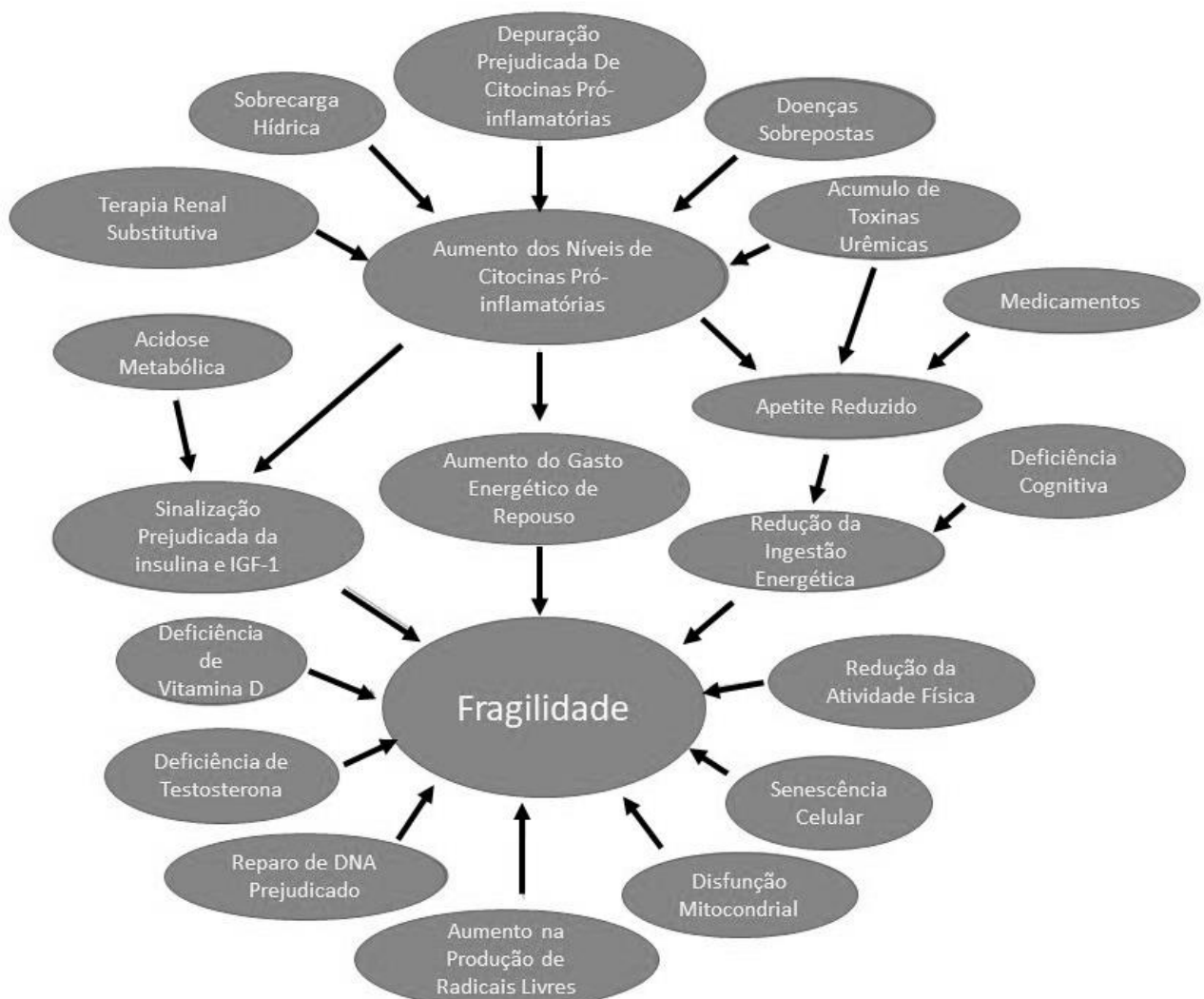
31 A deficiência de vitamina D, associada a hipocalcemia, hiperfosfatemia e
32 hiperparatireoidismo também vem sendo considerada como potencial fator causal da

1 fragilidade por influenciar a função e a massa muscular e, ainda, a mineralização
2 óssea anormal, que facilita o surgimento de fraturas [5, 15].

3 O processo de senescência celular, causado pela perda de telômeros,
4 disfunção mitocondrial, acúmulo de radicais livres e redução da capacidade de reparo
5 celular, são fundamentais para o envelhecimento e desenvolvimento de fragilidade.
6 Nos pacientes com DRC esses processos são acelerados, levando a sarcopenia,
7 lesão vascular e de múltiplos órgãos [15].

8 A população portadora de DRC frequentemente possui múltiplas comorbidades
9 associadas, como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes que
10 possuem papel importante nas alterações apresentadas por esses pacientes [5].
11 Estas interações são resumidas na figura 2.

12 Figura 2 – Fisiopatologia da fragilidade na doença renal crônica



1 Figura disponível em: Nixon AC, et all. Frailty and chronic kidney disease: current
2 evidence and continuing uncertainties, *Clinical Kidney Journal*, 2018, vol. 11, no. 2,
3 236–245.

4

5 Wilhelm-Leen e cols publicaram em 2009 um grande estudo avaliando
6 fragilidade na população norte americana, onde incluíram 10.256 pacientes, com mais
7 de 20 anos, usando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey*
8 (NHANES) III, onde cerca de 12% da amostra tinha DRC. Na população total 2,77%
9 foram considerados frágeis, nos com DRC em estágios mais avançados (3b a 5) esta
10 prevalência chegou a 20,9% [25].

11 Roshanravan e cols, realizaram um estudo de coorte, também nos Estados
12 Unidos, publicado em 2013, em que avaliaram a ocorrência de fragilidade na
13 população portadora de DRC fora da terapia dialítica. Os pacientes tinham uma idade
14 média de 59 anos e DRC estágios de I a IV; trezentos e trinta e seis foram analisados,
15 14% deles eram frágeis, uma taxa 2 vezes maior que a da população de referência,
16 que era quase 15 anos mais velha. Quando separamos estes pacientes por função
17 renal, encontramos prevalência de 8,1 % nos com TFG estimada ≥ 45 e de 21,6 e
18 18,7%, nos com TFG de 30 a 44 e < 30 ml/min/1,73 m², respectivamente [24].

19 Em âmbito nacional, Mansue e cols, em 2012 avaliaram a prevalência de
20 fragilidade em 146 pacientes renais crônicos (86 em tratamento conservador, 23 em
21 diálise peritoneal e 37 em hemodiálise) e encontraram uma prevalência geral de
22 fragilidade de 38,4%, não diferindo de maneira significativa entre pacientes nos
23 diferentes tipos de tratamento estudados [26]. Em 2014 o mesmo grupo avaliou 61
24 pacientes renais crônicos em estágios 3-5 (5 não dialíticos), uma prevalência de
25 42,6% foi encontrada [27].

26 Em uma revisão sistemática recente que incluiu 32 estudos envolvendo
27 pacientes em estágios pré-dialíticos e dialíticos, a prevalência de fragilidade variou
28 entre 7 e 73%, maior nos estágios mais avançados da doença [7].

29 Estudos demonstram também que estes pacientes frágeis com DRC evoluem
30 de forma desfavorável. Roshanravan e cols estabeleceram que os pacientes frágeis
31 com DRC estágio de I a IV tem 2,5 vezes (IC 95% 1,4; 4,4) mais risco de morte ou de
32 necessitar de diálise do que os não frágeis [16]. Bao e cols demonstraram que a

1 fragilidade no início da diálise está associada com um risco 1,57 aumentado (IC 95%
2 1,25; 1,97) de mortalidade e de 1,26 vezes (IC 95% 1,09; 1,45) de hospitalizações
3 [28].

4 Pacientes frágeis com DRC irão exigir mais hospitalizações e têm maior risco
5 de morte. Portanto, devem ser identificados para que seus fatores de risco sejam
6 minimizados, na medida do possível, e para garantir que eles tenham apoio
7 psicológico, social e nutricional adequados, além de facilitar na tomada de decisões
8 sobre os cuidados futuros [15].

9

10 2.2.2 Diagnóstico De Fragilidade

11

12 O diagnóstico precoce de fragilidade é um objetivo importante, primeiramente
13 pela sua prevalência elevada e por seu prognóstico, que pode ser modificado se
14 medidas adequadas são instituídas quando os primeiros indícios de fragilidade são
15 apresentados [3].

16 O método de diagnóstico mais difundido e validado atualmente é o
17 desenvolvido por Fried et al., publicado em 2001, a partir de uma coorte de indivíduos
18 com mais de 65 anos. Cinco critérios foram estabelecidos: perda de peso não
19 intencional, redução da força de preensão manual, exaustão, redução da velocidade
20 de marcha e baixo gasto calórico. Pacientes com três ou mais critérios foram definidos
21 como "frágeis", aqueles sem nenhum critério, como "robustos", e o grupo intermediário
22 foi definido como "pré-frágil" [6].

23 No entanto o uso deste modelo na prática clínica apresenta alguns
24 impedimentos, ele identifica fragilidade pela presença de deficiência em alguns dos
25 domínios avaliados, porém deficiência cognitiva não é avaliada. O tempo de execução
26 deste método também é uma limitação, pois pelo menos 15 minutos são necessários
27 para sua execução, além de instrumentos adicionais [3].

28 Em 2005, Rockwood propôs outro modelo para o diagnóstico de fragilidade,
29 com o objetivo de uma avaliação mais abrangente, que se baseia na presença de
30 déficits cumulativos, expressos pelo Índice de Fragilidade, que é obtido pela Avaliação
31 Geriátrica Ampla. São avaliados a presença de doenças específicas, sinais e

1 sintomas, perdas funcionais e alterações laboratoriais. Esta avaliação pretende avaliar
2 todos os domínios biopsicossociais [13, 29].

3 A Avaliação Geriátrica Ampla deve ser aplicada por equipe geriátrica
4 especializada, e leva cerca de uma hora para sua aplicação, o que torna a utilização
5 desta escala muito cara, necessitando de indicações específicas, e mesmo com
6 muitas doenças sendo avaliadas é impossível avaliar todas as condições crônicas que
7 são capazes de gerar declínio funcional, além de que seus critérios não serem
8 totalmente estruturados, com muitas divergências entre os autores [13, 29].

9 Os métodos diagnósticos mais difundidos possuem suas qualidades e
10 deficiências, mas o maior empecilho para o uso rotineiro é a dificuldade em sua
11 aplicação por profissionais não treinados e o tempo prolongado que deve ser
12 dedicado. Então um teste com alta precisão e que seja aplicável na prática é de grande
13 importância [3].

14 Vários modelos simples estão disponíveis atualmente para o diagnóstico de
15 fragilidade. Mas poucos estudos são publicados com uso destas ferramentas
16 simplificadas. O Índice de Vulnerabilidade Clínico-funcional-20 (IVCF-20) foi
17 desenvolvido por geriatras brasileiros, com a intenção de ser uma avaliação simples,
18 rápida (5 a 10 minutos), multidimensional e com alta confiabilidade, podendo ser
19 aplicado por toda a equipe de saúde. É validado na população brasileira para rastreio
20 de fragilidade, porém estudos específicos na população portadora de DRC com o uso
21 desta ferramenta não são ainda disponíveis [3, 29].

22 Para a realização da pesquisa intitulada *The Third National Health and Nutrition*
23 *Evaluation Survey*, que teve seus dados publicados em 2009, os critérios de Fried
24 foram modificados, com o intuito de facilitar a aplicação dos critérios em uma grande
25 quantidade de pacientes. O estudo teve uma quantidade significativa de pacientes
26 portadores de DRC avaliados, o que, apesar das limitações inerentes dos critérios de
27 Fried, torna estes critérios adequados ao uso na população renal crônica [3, 25].

28 Uma revisão sistemática de 2015 reuniu 3 estudos que avaliaram a utilização
29 de critérios simplificados para o diagnóstico de fragilidade, sete instrumentos foram
30 avaliados. Velocidade de marcha, questionário PRISMA e o Teste *timed-up-and-go*
31 (TUGT) apresentaram boa sensibilidade e especificidade moderada, os demais testes

1 avaliados tiveram uma precisão menor, mas dados específicos na população com
2 DRC não são disponíveis [8].

3 O diagnóstico ideal de fragilidade deve ser baseado em um teste simples, de
4 rápida execução e que possa ser aplicado e interpretado por equipe não
5 especializada. Com isto em mente, novos estudos sobre a precisão de ferramentas
6 simples para avaliar a fragilidade na rotina diária devem ser a área para novos estudos
7 [3, 8].

1 2.4 JUSTIFICATIVA

2

3 A presença da fragilidade nos pacientes com DRC é um achado comum. Alguns
4 estudos mostram prevalência acentuada em pacientes em terapia dialítica, porém,
5 para os pacientes em tratamento conservador, os estudos são escassos,
6 principalmente no âmbito nacional. O paciente frágil apresenta perda na
7 funcionalidade e na qualidade de vida, sendo que o seu pronto reconhecimento pode
8 direcionar medidas que visem reduzir a fragilidade e melhorar desfechos [3, 4]. O
9 estudo da prevalência de fragilidade nos pacientes com DRC não dialítica, irá auxiliar
10 na melhor compreensão da dimensão da fragilidade neste grupo de pacientes e ajudar
11 no manejo dos pacientes renais crônicos frágeis, de forma a tentar preservar sua
12 funcionalidade, independência, qualidade e expectativa de vida. Atualmente o método
13 clássico para o diagnóstico de fragilidade, é o de Fried [6]. Entretanto, os critérios
14 utilizados são complexos e extensos, o que dificulta sua utilização na prática clínica.
15 Critérios mais rápidos e simples, aplicados na população portadora de DRC pré-
16 dialítica ajudariam no diagnóstico mais rápido e fácil da fragilidade, facilitando
17 intervenções com objetivo de mudança do prognóstico destes pacientes. Para
18 comparação com os critérios clássicos de Fried, para este estudo selecionamos os
19 critérios de Fried simplificados por Wilhelm-Leen por serem os mesmos de fácil
20 aplicação, dispensarem aparelhagem específica e porque o original estudo incluiu um
21 número significativo de pacientes renais crônicos pré-dialíticos [25].

1 **3 OBJETIVOS**

2

3 **3.1 OBJETIVOS GERAIS**

4

5 Verificar a prevalência de fragilidade em um grupo de pacientes com doença
6 renal crônica em tratamento conservador em um centro universitário na cidade de
7 Londrina - PR.

8

9 **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

10

11 Comparar a acurácia no diagnóstico de fragilidade pela escala de Fried
12 modificada por Wilhelm-Leen e colaboradores em relação a escala de Fried.

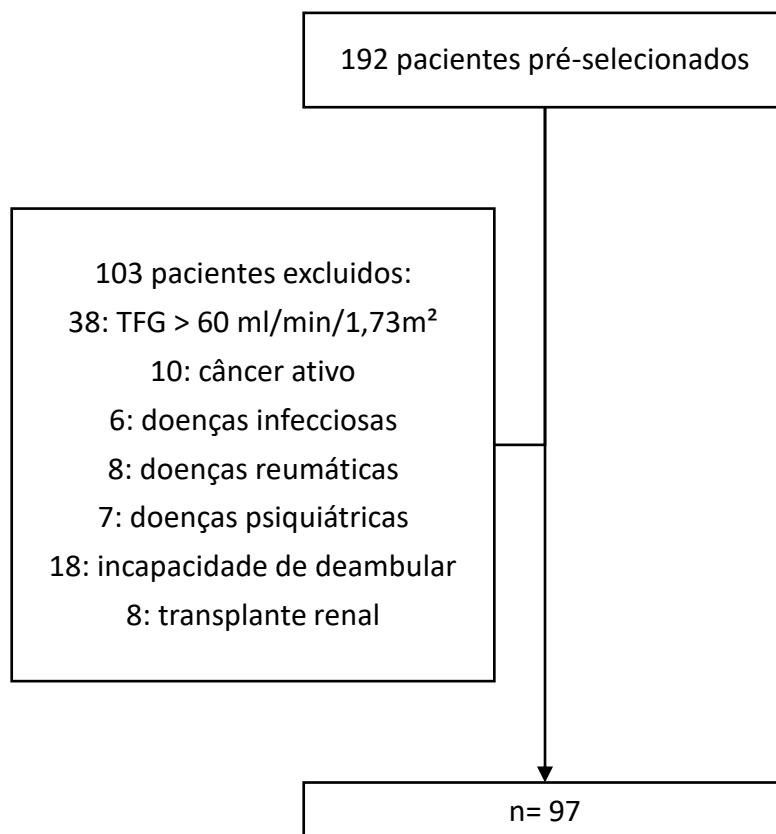
13 Avaliar a acurácia no diagnóstico de fragilidade pela velocidade de caminhada e
14 pela força de preensão manual isoladamente em comparação aos critérios de Fried.

4 MÉTODOS

Participantes do estudo: Trata-se de um estudo transversal, participaram do estudo todos os pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, maiores de 40 anos acompanhados no ambulatório de nefrologia da Universidade Estadual de Londrina no período de junho de 2019 até março de 2020, os quais foram esclarecidos sobre os objetivos dos estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos pacientes com TFG maior que $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, internação hospitalar nos últimos 30 dias, infecção recente ou ativa, neoplasias ativas, impossibilitados de deambular, que não compreenderam o solicitado durante a avaliação, fazendo reposição de testosterona, portadores de doenças reumáticas, de doenças psiquiátricas debilitantes, portadores de anormalidades do trato urinário e pacientes transplantados.

Foram pré-selecionados 192 pacientes; destes 103 foram excluídos por possuírem algum critério de exclusão. O fluxograma de seleção dos pacientes para o estudo é apresentado na figura 3. Ao final, foram incluídos 97 pacientes no estudo.

Figura 3 – Fluxograma para seleção dos pacientes para o estudo



1 O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital
2 Universitário Regional do Norte do Paraná – UEL com número CAAE
3 13005919.6.0000.5231.

4 **Avaliação da função renal e comorbidades:** Pacientes selecionados foram
5 estratificados quanto a sua doença renal com base no valor de creatinina sérica,
6 usando a fórmula de CKD-EPI [30] para estimar a TFG.

7 Dados antropométricos, como peso, altura e índice de massa corpórea (IMC)
8 foram então obtidos. Dados de prontuário sobre história clínica, presença de
9 comorbidades e medicações de uso contínuo no momento da avaliação também
10 foram registrados.

11 **Diagnóstico de fragilidade:** Os participantes foram avaliados quanto a
12 presença de fragilidade segundo critérios de Fried et al [6]:

- 13 1. Perda de peso não intencional: perda de mais de 4,5 kg, ou uma perda
14 superior a 5% do peso corporal não intencional, no último ano. Se sim,
15 pontua-se neste componente.
- 16 2. Fadiga: componente referido e identificado por duas questões da *Center of*
17 *Epidemiological Studies – Depression* (CES-D) e por serem associadas com
18 estágios de exercícios como indicador de volume máximo de oxigênio. As
19 perguntas avaliadas foram:
- 20 (a) “Com que frequência, na última semana, o (a) Sr(a) sentiu que tudo que fez
21 exigiu um grande esforço?”;
- 22 (b) “Com que frequência, na última semana, o (a) Sr(a) sentiu que não
23 conseguia levar adiante as suas coisas?”;
- 24 As respostas para ambas às questões poderão ser:
- 25 0= raramente ou nenhum tempo (< 1 dia),
26 1= algum ou parte do tempo (1-2 dias),
27 2= uma parte moderada do tempo (3-4 dias),
28 3= todo tempo.
- 29 Idosos que responderem “2” ou “3” em pelo menos uma das perguntas serão
30 categorizados como sim para fadiga.
- 31 3. Baixa atividade física: avaliada pela versão curta do *Minnesota Leisure Time*
32 *Activity*, o qual descreve atividade como caminhada, cortar a grama, varrer,

1 jardinagem, corrida, ciclismo, dança, aeróbica, boliche, golfe, *squash* e
 2 natação. Com este instrumento obtêm-se por meio do relato destas
 3 atividades o dispêndio calórico semanal em calorias (Kcal). Para a criação da
 4 variável baixa atividade física, estratificou-se por sexo e identificou-se o
 5 menor quintil como ponto de corte. Dispêndio calórico semanal (Kcal):
 6 Homens 383,0, Mulheres 270,0.

- 7 4. Redução da velocidade de caminhada: foi realizado o teste da caminhada de
 8 4,5 metros. A velocidade da caminhada foi estratificada por sexo e altura.
 9 Para cada estrato foi identificado os valores de corte da velocidade de
 10 caminhada, que estão expostos na tabela 4.

11
 12 Tabela 4 – Valores de referência para velocidade de caminhada segundo os
 13 critérios de Fried

Homens	Mulheres
Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)	
Altura $\leq 1,73 = \geq 7,0$	Altura $\leq 1,59 = \geq 7,0$
Altura $> 1,73 = \geq 6,0$	Altura $> 1,59 = \geq 6,0$

- 14
 15 5. Redução da força de preensão manual: a força de preensão manual foi
 16 estratificada por sexo e IMC e os valores de corte estão expostos na tabela
 17 5.

1 Tabela 5 – Valores de referência para força de prensão manual segundo os
2 critérios de Fried

3 Homens	Mulheres
4 IMC (kg/m²) = Força de prensão manual (kg)	
5 $\leq 24,0 = \leq 29,0$	$\leq 23,0 = \leq 17,0$
6 $24,1 - 26,0 = \leq 30,0$	$23,1 - 26,0 = \leq 17,3$
7 $26,1 - 28,0 = \leq 30,0$	$26,1 - 29,0 = \leq 18,0$
8 $> 28,0 = \leq 32,0$	$> 29,0 = \leq 21,0$

10 Para classificar a pessoa idosa como frágil ou robusta, seguiram-se os seguintes
11 critérios: aqueles que não apresentem nenhum dos componentes citados foram
12 classificados como “não frágeis”; os que apresentassem um ou dois desses
13 componentes foram considerados “pré-frágeis”; os com três ou mais componentes,
14 foram consideradas “frágeis” [6]. Os pacientes foram separados em dois grupos,
15 primeiro composto pelos pacientes frágeis e o segundo pelos pré-frágeis e robustos.

16 O status frágil também foi avaliado pelos critérios de Fried modificados por
17 Wilhelm-Leen et al [25]:

18 1. IMC abaixo de 18,5 kg/m².

19 2. Fadiga: este item foi considerado positivo quando foi dada a resposta
20 alguma dificuldade, muita dificuldade ou incapaz de fazer, a pergunta: quanta
21 dificuldade você tem para andar de um quarto ao outro no mesmo nível?

22 3. Baixa atividade física: este ítem foi considerado positivo quando foi dada
23 a resposta menos ativo à pergunta: quando comparado a maioria dos
24 homens/mulheres da sua idade, você diária que é mais ativo, menos ativo ou quase o
25 mesmo?

26 4. Redução da velocidade de caminhada.

1 5. Força: este item foi considerado positivo quando foi dada a resposta
2 alguma dificuldade, muita dificuldade ou incapaz de fazer, a pergunta: Você tem
3 dificuldade em levantar ou carregar algo como um saco de arroz de 5 quilos?

4 Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo mesmo avaliador (MEE).

5 A sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico de fragilidade
6 pelos critérios modificados de Wilhelm-Leen [25], velocidade de caminhada e força de
7 preensão manual foram calculadas.

8 **Análise estatística:** Foi utilizado o *software* R, versão 4.0.0 (R CORE TEAM,
9 2020) para as análises descritivas e aplicação de testes estatísticos. Variáveis
10 quantitativas tiveram os seus valores expressos como média \pm desvio padrão. Foi
11 aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar normalidade das variáveis quantitativas.
12 Para testar a associação entre as variáveis categóricas, foram aplicados os testes de
13 Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher e nas variáveis não categorizadas
14 (qualitativas) o teste T-Student e o teste de Mann-Whitney. Também foram estimados
15 os Odds Ratio (OR) e os respectivos intervalos de confiança (IC). O nível de
16 significância adotado foi de 5% ($P=0,05$).

1 **5 ARTIGO CIENTÍFICO**

2

3 **A SER SUBMETIDO À REVISTA *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION***

4

5 Fragilidade em pacientes renais crônicos: critérios mais simples podem ajudar na
6 feitura do diagnóstico?

7

8 Maria Eduarda Evangelista¹, Solange de Paula Ramos², Vinicius Daher Alvares
9 Delfino³

10 ¹ Médica Nefrologista, Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual
11 de Londrina – UEL

12 ² Professora do Departamento de Histologia – Universidade Estadual de Londrina –
13 UEL

14 ³ Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Universidade
15 Estadual de Londrina – UEL

16

17 **Resumo**

18

19 **Antecedentes:** Pacientes renais crônicos são mais frágeis que a população
20 geral. O pronto reconhecimento da fragilidade é muito importante, pois é um estado
21 que pode ser modificado em benefício do paciente.

22 **Métodos:** Estudo transversal, com amostra de conveniência advinda de
23 pacientes acompanhados no ambulatório de Doenças Renais Crônicas (DRC) de um
24 hospital universitário no sul do Brasil. Noventa e sete pacientes, portadores de DRC
25 estágio 3 a 5 (não dialítico) com mais de 40 anos, foram avaliados quanto à função
26 renal e à presença de fragilidade pelos critérios de Fried e pelos critérios propostos
27 por Wilhelm-Leen para avaliação de prevalências e observação da acurácia dos
28 critérios de Wilhelm-Leen quando comparados aos de Fried.

1 Resultados: A prevalência de fragilidade foi de 26,8% para os critérios de Fried
2 e de 24,74% para os de Wilhelm-Leen, com OR de 24,37 (IC 95% 7,48;79,34 P=
3 0,000). Considerando os estágios da DRC, a prevalência aumentou com a piora da
4 disfunção renal. Comparados aos critérios de Fried, os de Wilhelm-Leen
5 apresentaram sensibilidade de 69,23%, especificidade de 91,54% e acurácia de
6 85,56%.

7 Conclusões: Observou-se prevalência elevada de fragilidade na amostra, que
8 foi maior quanto menor a taxa de filtração glomerular (TFG). A utilização dos critérios
9 simplificados de Wilhelm-Leen para o diagnóstico de fragilidade nos pacientes com
10 DRC pré-dialítica, forneceu resultados aproximados aos obtidos com o uso dos
11 critérios de Fried, podendo ser considerada como uma alternativa prática e
12 relativamente rápida para realizar o diagnóstico de fragilidade em portadores de DRC.
13 Mais estudos a este respeito são necessários.

14

15 Palavras-chave: doença renal crônica, Fragilidade, critérios de Fried,
16 envelhecimento, sarcopenia

17

18 Introdução

19

20 A prevalência de DRC vem aumentando, principalmente entre paciente mais
21 idosos [1]. Esta doença acarreta muitas alterações fisiopatológicas que contribuem
22 para o processo de fragilidade, por induzirem sarcopenia e fraqueza [1]. Portanto uma
23 prevalência aumentada de fragilidade entre os portadores de DRC não surpreende,
24 [2].

25 O método diagnóstico de fragilidade mais difundido e validado atualmente é o
26 desenvolvido por Fried e cols, mas seu tempo de execução é longo, instrumentos e
27 tabelas adicionais são necessárias e, além disto, não pode ser aplicado por
28 profissionais não treinados. Portanto um teste mais simples, com boa precisão e que
29 seja aplicável na prática poderia ser de grande importância. Com ferramentas menos
30 complexas, o diagnóstico precoce de fragilidade tornar-se-ia mais fácil e com isso
31 poderia permitir a identificação de fatores modificáveis, o que poderia melhorar o

1 manejo e prognóstico dos doentes renais crônicos frágeis e, até mesmo reverter o
2 quadro de fragilidade [1,3].

3 Estudos sobre a prevalência de fragilidade nos pacientes com DRC não
4 dialítica, podem ajudar na melhor compreensão da dimensão da fragilidade nestes
5 pacientes e ajudar no manejo dos renais crônicos frágeis, de forma a tentar preservar
6 sua funcionalidade, independência, qualidade e expectativa de vida.

7 O objetivo deste estudo foi analisar em uma amostra de pacientes portadores
8 de DRC em tratamento conservador, a prevalência de fragilidade diagnosticada pelos
9 critérios de Fried e por uma versão simplificada destes critérios proposta por Wilhelm
10 -Leen e comparar a acurácia dos dois métodos para o diagnóstico de fragilidade
11 nestes pacientes.

12

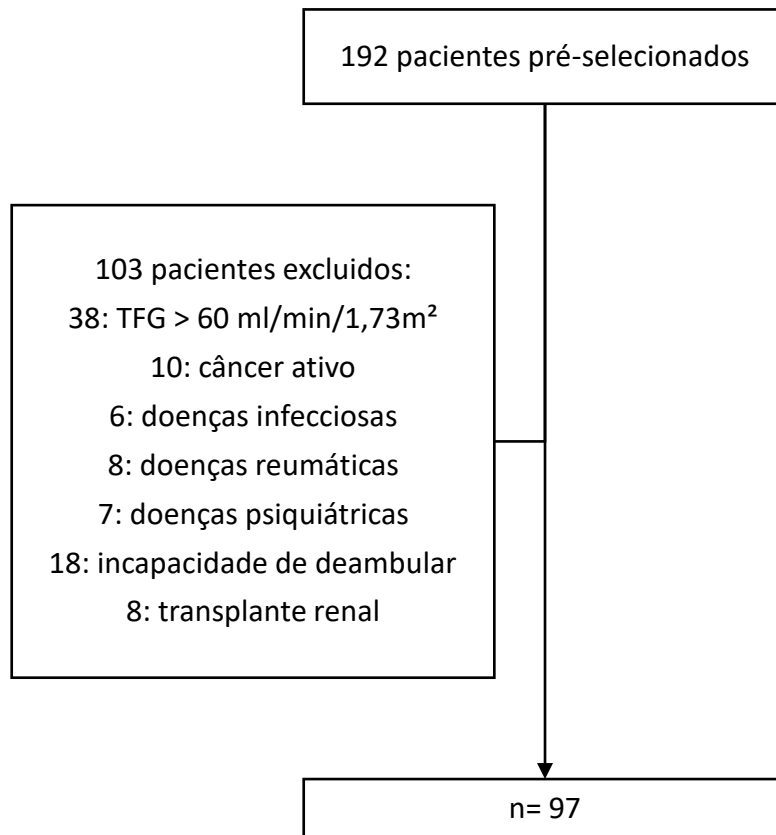
13 Materiais e Métodos

14

15 **Participantes do estudo:** Trata-se de um estudo transversal, participaram do
16 estudo todos os pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, maiores
17 de 40 anos acompanhados no ambulatório de nefrologia da Universidade Estadual de
18 Londrina no período de junho de 2019 até março de 2020, os quais foram esclarecidos
19 sobre os objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e
20 esclarecido. Foram excluídos pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) maior
21 que 60ml/ min/1,73m², internação hospitalar nos últimos 30 dias, infecção recente ou
22 ativa, neoplasias ativas, impossibilitados de deambular, que não compreenderam o
23 solicitado durante a avaliação, fazendo reposição de testosterona, portadores de
24 doenças reumáticas, de doenças psiquiátricas debilitantes, portadores de
25 anormalidades do trato urinário e pacientes transplantados.

26 Foram pré-selecionados 192 pacientes; destes 103 foram excluídos por
27 possuírem algum critério de exclusão. O fluxograma de seleção dos pacientes para o
28 estudo é apresentado na figura 3. Ao final, foram incluídos 97 pacientes no estudo.

1 Figura 3 – Fluxograma para seleção dos pacientes para o estudo



2

3 O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital
4 Universitário Regional do Norte do Paraná – UEL com número CAAE
5 13005919.6.0000.5231.

6 **Avaliação da função renal e comorbidades:** Pacientes selecionados foram
7 estratificados quanto a sua doença renal com base no valor de creatinina sérica,
8 usando a fórmula de CKD-EPI [4] para estimar a TFG.

9 Dados antropométricos, como peso, altura e índice de massa corpórea (IMC)
10 foram então obtidos. Dados de prontuário sobre história clínica, presença de
11 comorbidades e medicações de uso contínuo no momento da avaliação também
12 foram registrados.

13 **Diagnóstico de fragilidade:** Os participantes foram avaliados quanto a
14 presença de fragilidade segundo critérios de Fried [5], apresentados na tabela 1.

15 Para classificar a pessoa idosa como frágil ou robusta, seguiram-se os seguintes
16 critérios: aqueles que não apresentem nenhum dos componentes citados foram

1 classificados como “não frágeis”; os que apresentassem um ou dois desses
2 componentes foram considerados “pré-frágeis”; os com três ou mais componentes,
3 foram consideradas “frágeis” [5]. Os pacientes foram separados em dois grupos,
4 primeiro composto pelos pacientes frágeis e o segundo pelos pré-frágeis e robustos.

5 O status frágil também foi avaliado pelos critérios de Fried modificados por
6 Wilhelm-Leen [6], disponíveis na tabela 2.

7 Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo mesmo avaliador (MEE).

8 A sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico de fragilidade
9 pelos critérios modificados de Wilhelm-Leen [6], velocidade de caminhada e força de
10 preensão manual foram calculadas.

11 **Análise estatística:** Foi utilizado o *software* R, versão 4.0.0 (R CORE TEAM,
12 2020) para as análises descritivas e aplicação de testes estatísticos. Variáveis
13 quantitativas tiveram os seus valores expressos como média \pm desvio padrão. Foi
14 aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar normalidade das variáveis quantitativas.
15 Para testar a associação entre as variáveis categóricas, foram aplicados os testes de
16 Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher e nas variáveis não categorizadas
17 (qualitativas) o teste T-Student e o teste de Mann-Whitney. Também foram estimados
18 os Odds Ratio (OR) e os respectivos intervalos de confiança (IC). O nível de
19 significância adotado foi de 5% ($P=0,05$).

20

21 Resultados

22

23 Entre os pacientes avaliados a prevalência de fragilidade foi de 26,8%, quando
24 a classe da DRC é considerada, esta prevalência se eleva com o progredir da doença,
25 como mostrado na tabela 3 e figura 1. No grupo de paciente com DRC estágio 5 esta
26 análise não pode ser realizada devido vido o pequeno número de pacientes.

27 A frequência encontrada de cada um dos critérios de Fried é mostrada na tabela
28 4, e todos os 5 critérios mostraram diferenças estatísticas entre os dois grupos. O
29 tempo de caminhada foi maior entre os pacientes frágeis e a força de preensão manual
30 foi menor neste grupo.

1 Esta mesma tabela mostra a frequência em que os critérios modificados por
2 Wilhelm-Leen e colaboradores foram encontrados. A fragilidade foi diagnosticada em
3 24,74% da amostra. O primeiro critério, que aborda IMC abaixo de 18,5 kg/m², não se
4 mostrou significativo. Estes critérios foram capazes de diagnosticar a fragilidade em
5 18 pacientes dos 26 frágeis, e houve 6 diagnósticos falsos positivos, apresentando
6 assim uma sensibilidade de 69,23%, especificidade de 91,54% e acurácia de 85,56%
7 para o diagnóstico de fragilidade entre os portadores de DRC.

8 As características demográficas e clínicas foram semelhantes em ambos os
9 grupos, com exceção do sexo, pois a prevalência de fragilidade foi maior entre as
10 mulheres e da idade, onde os sujeitos frágeis eram mais velhos, entre os pacientes
11 frágeis a idade variou de 51 a 95 anos, com média de 74,84 anos, e entre os não
12 frágeis a idade variou de 42 a 87 anos, com média de 67 anos. Como demonstrado
13 nas tabelas 5 e 6.

14 Nenhuma comorbidade relatada apresentou risco aumentado para presença de
15 fragilidade, como demonstrado na tabela 6.

16

17 Discussão

18

19 A maior prevalência de fragilidade entre os portadores de DRC está clara. Em
20 nossa amostra, a prevalência foi de 26,8%. Estratificando estes pacientes por estágios
21 da DRC, temos uma prevalência de 13,79% nos pacientes do estágio 3a, 26,26% no
22 estágio 3b e 45,16% no estágio 4, mostrando que a perda da função renal contribui
23 com a maior incidência de DCR, como demonstrado na figura 1. Os dados do estágio
24 5 não puderam ser avaliados adequadamente, pela pequena quantidade de pacientes
25 avaliados.

26 Os pacientes estágio 5 encontram-se próximos do momento de iniciar a terapia
27 renal substitutiva. Alguns sinais, tais como perda de peso e sarcopenia são critérios
28 que indicam DRC avançada com proteólise presente, sendo frequentemente a dialise
29 indicada nesta situação, o que pode justificar a ausência de pacientes frágeis neste
30 grupo de doentes.

1 Estudos publicados previamente, que mostraram a associação entre DRC e
2 fragilidade, nos mostraram resultados compatíveis com os encontrados neste
3 trabalho. Wilhelm-Leen e colaboradores publicaram em 2009 um grande estudo
4 avaliando fragilidade na população norte americana, para diagnóstico de fragilidade
5 utilizaram os critérios de Fried modificados, 10.256 pacientes foram incluídos, tinham
6 mais de 20 anos, usando dados do National Health and Nutrition Examination Survey
7 (NHANES) III, onde cerca de 12% da amostra tinha DRC. Na população total 2,77%
8 foram considerados frágeis, nos com DRC em estágios mais avançados (3b a 5) esta
9 prevalência chegou a 20,9% [6].

10 Uma revisão sistemática recente que incluiu 32 estudos envolvendo pacientes
11 com DRC em estágios pré-dialíticos e dialíticos, encontrou uma prevalência de
12 fragilidade que variou de 7 a 42% [7].

13 Em âmbito nacional, Mansur e cols, em 2012, avaliaram a prevalência de
14 fragilidade em 146 pacientes renais crônicos (86 em tratamento conservador, 23 em
15 diálise peritoneal e 37 em hemodiálise) e encontraram uma prevalência geral de
16 fragilidade de 38,4%, não diferindo de maneira significativa entre pacientes nos
17 diferentes tipos de tratamento [8]. Em 2014 o mesmo grupo avaliou 61 pacientes
18 renais crônicos em estágio 3 a 5 (não dialíticos), uma prevalência de 42,6% foi
19 encontrada [9].

20 Roshanravan e cols, realizaram um estudo de coorte, nos Estados Unidos,
21 publicado em 2013, em que avaliaram a ocorrência de fragilidade na população
22 portadora de DRC fora da terapia dialítica. Os pacientes tinham uma idade média de
23 59 anos e DRC estágios de I a IV; trezentos e trinta e seis foram analisados, 14%
24 deles eram frágeis, uma taxa 2 vezes maior que a da população de referência, que
25 era quase 15 anos mais velha. Quando separamos estes pacientes por função renal,
26 encontramos prevalência de 8,1 % nos com TFG estimada ≥ 45 e de 21,6 e 18,7%,
27 nos com TFG de 30 a 44 e < 30 ml/min/1,73 m², respectivamente [10].

28 Tradicionalmente o diagnóstico de fragilidade é realizado pelos critérios de
29 Fried e colaboradores, critérios bem consolidados e difundidos. Dentro os trabalhos
30 compilados na revisão sistemática de 2017, 72% usaram os critérios originais de
31 Fried, ou alguma versão modificada deles [3]. Neste trabalho estes critérios foram o
32 padrão para o diagnóstico de fragilidade, porém sua execução é complexa e

1 demorada, dependendo de escalas adicionais e de um dinamômetro, que nem sempre
2 está disponível.

3 Tendo como objetivo facilitar o processo de rastreio e o diagnóstico de
4 fragilidade, critérios simplificados também foram utilizados, estes foram os critérios de
5 Fried modificados por segundo Wilhelm-Leen cols [7] no mesmo grupo de pacientes.
6 Estes critérios foram desenvolvidos para a realização da pesquisa intitulada *The Third*
7 *National Health and Nutrition Evaluation Survey*, que teve seus dados publicados em
8 2009, que teve uma quantidade significativa de pacientes portadores de DRC
9 avaliados [7].

10 Quatro destes critérios mostraram grande eficácia no diagnóstico de fragilidade.
11 Apenas o primeiro critério não foi significativo. Este critério aborda a perda de peso
12 não intencional dos pacientes e nestes critérios é substituído por um número fixo de
13 IMC. Porém o questionamento de perda de peso não intencionada é simples e muito
14 mais eficiente, não gerando problemas em seu uso na prática clínica.

15 Estes critérios simplificados apresentaram uma sensibilidade de 69,23%,
16 especificidade de 91,54% e acurácia de 85,56% nos pacientes deste estudo,
17 mostrando-se um bom teste para rastreio e diagnóstico de fragilidade nos portadores
18 de DRC, em situações que não dispomos de tempo ou do material necessário para
19 uma avaliação mais acurada.

20 Avaliamos também a acurácia do diagnóstico de fragilidade com base no teste
21 de caminhada e na força de preensão manual. Utilizando apenas o teste de
22 caminhada como critério encontramos uma sensibilidade de 76,92%, especificidade
23 de 85,91% e acurácia de 83,5%. No teste de força de preensão manual encontramos
24 uma sensibilidade de 65,38%, especificidade de 71,83% e acurácia de 70,1%.

25 Uma revisão sistemática sobre testes simples para o diagnóstico de fragilidade
26 foi realizada em 2015. Apenas três estudos foram encontrados e sete ferramentas
27 foram avaliadas. Nenhum teste avaliado apresentou sensibilidade e especificidade
28 elevadas para ser considerado um teste ideal. Mas os que apresentaram melhor
29 acurácia foram velocidade de caminhada, questionário PRISMA 7 e teste *Timed-up-*
30 *and-go* (TUGT), que demonstraram sensibilidade alta e especificidade moderada.
31 Mesmo dados específicos de portadores de DRC não estando disponíveis, podemos
32 utilizar estas informações como comparação [4].

1 Velocidade de caminhada apresentou sensibilidade de 93% e especificidade
2 de 77%, o questionário prisma apresentou sensibilidade e especificidade de 83%, e o
3 teste TUGT apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 62% [4]. O padrão
4 apresentando é diferente do teste avaliado neste trabalho, que apresenta
5 especificidade elevada, porém sensibilidade moderada, com uma acurácia adequada.
6 O que torna adequado o uso associado de duas avaliações simplificadas em conjunto
7 para menor incidência de falsos negativos.

8 A fragilidade se mostrou mais frequente entre as mulheres, com OR (IC 95%)
9 de 3,50 (1,30; 9,38). Como demonstrado frequentemente em outros estudos
10 semelhantes, na coorte de Roshanran cols a prevalência de fragilidade foi de 13%
11 entre os homens e 17% entre as mulheres. Este padrão também foi encontrado por
12 Mansur em seu estudo de 2014. Isto pode se justificar pela maior quantidade de
13 massa muscular dos homens, tornando a sarcopenia mais distante. Outro potencial
14 fator envolvido é o maior aporte de testosterona que também contribui para
15 manutenção da massa magra [9,10].

16 Não encontramos associação entre fragilidade em pacientes com DRC e
17 importantes doenças crônicas sabidamente associadas fragilidade. O mesmo padrão
18 se repete em outros estudos que fizeram avaliações semelhantes. No estudo
19 publicado em 2013 por Roshanravan e cols, o OR (IC) para a correlação entre
20 diabetes e fragilidade nos pacientes com DRC foi de 1,4 (0,8; 2,4) e para doenças
21 cardiovasculares foi de 1,0 (0,6; 1,7) [10]. O grupo de pessoas avaliadas apresentam
22 múltiplas comorbidades coexistentes e determinar a influência de cada uma delas no
23 surgimento da fragilidade representa um desafio.

24 Nosso estudo tem algumas limitações. O primeiro ponto é o desenho
25 transversal do estudo que não nos permite avaliar a relação temporal entre a DRC e
26 a fragilidade. Um acompanhamento longitudinal poderia mostrar de maneira mais
27 robusta esta relação, além de ser possível avaliar outros desfechos, como
28 mortalidade, internações e evolução para terapia renal substitutiva. Em segundo lugar
29 a generalização de nossos dados pode ser limitada, pois todos os pacientes vieram
30 de um único local, apesar de os dados encontrados estarem em consenso com os
31 disponíveis na literatura atual. O terceiro ponto que limita nosso estudo é o tamanho
32 da amostra, todos os pacientes disponíveis foram incluídos na amostra, mas nosso
33 período de inclusão foi fortemente influenciado pela pandemia do COVID 19.

1 Em conclusão, encontramos uma prevalência elevada de fragilidade entre os
2 portadores de DRC acompanhados no hospital das clínicas da Universidade Estadual
3 de Londrina, e esta prevalência apresenta relação direta com a redução da função
4 renal. O método diagnóstico clássico (critérios de Fried) é sabidamente eficiente para
5 o diagnóstico de fragilidade, mas sua aplicação demanda mais tempo e equipamentos
6 nem sempre disponíveis. A substituição deste teste por uma versão mais simples
7 apresentou uma boa associação com a versão original, com uma acurácia de 84%,
8 podendo simplificar a feitura deste diagnóstico, o que pode ser muito interessante na
9 prática dos nefrologistas e outros profissionais da saúde. Mais estudos ainda são
10 necessários para melhor esclarecimento da relação entre fragilidade e DRC e para
11 avaliação de possíveis abordagens terapêuticas visando mudanças de estilo de vida
12 e fortalecimento muscular deste grupo de pacientes, tendo como objetivo a redução
13 do risco de quedas, maior independência e menos hospitalizações e mortes.

14

15 Declaração de Conflito de Interesses

16

17 Ausência de conflitos de interesses.

18

19 Financiamento

20

21 Este artigo foi financiado com recursos próprios.

22

1 Tabelas

2 Tabela 1: Critérios de fragilidade segundo Fried cols

Critério	Descrição								
Perda de peso não intencional:	Perda de mais de 4,5 kg, ou uma perda superior a 5% do peso corporal não intencional, no último ano. Se sim, pontua-se neste componente								
Fadiga	<p>Componente referido e identificado por duas questões da <i>Center of Epidemiological Studies – Depression</i> (CES-D) e por serem associadas com estágios de exercícios como indicador de volume máximo de oxigênio (VO₂ max). As perguntas avaliadas foram:</p> <p>(a) “Com que frequência, na última semana, o (a) Sr(a) sentiu que tudo que fez exigiu um grande esforço?”;</p> <p>(b) “Com que frequência, na última semana, o (a) Sr(a) sentiu que não conseguia levar adiante as suas coisas?”;</p> <p>As respostas para ambas às questões poderão ser:</p> <p>0= raramente ou nenhum tempo (< 1 dia),</p> <p>1= algum ou parte do tempo (1-2 dias),</p> <p>2= uma parte moderada do tempo (3-4 dias),</p> <p>3= todo tempo.</p> <p>Idosos que responderem “2” ou “3” em pelo menos uma das perguntas serão categorizados como sim para fadiga.</p>								
Baixa atividade física	Avaliada pela versão curta do <i>Minnesota Leisure Time Activity</i> , o qual descreve atividade como caminhada, cortar a grama, varrer, jardinagem, corrida, ciclismo, dança, aeróbica, boliche, golfe, <i>squash</i> e natação. Com este instrumento obtêm-se por meio do relato destas atividades o dispêndio calórico semanal em calorias (Kcal). Para a criação da variável baixa atividade física, estratificou-se por sexo e identificou-se o menor quintil como ponto de corte. Dispendio calórico semanal (Kcal): Homens 383,0, Mulheres 270,0.								
Redução da velocidade de caminhada	<p>Teste da caminhada de 4,5 metros. A velocidade da caminhada foi estratificada por sexo e altura. Para cada estrato foi identificado os valores de corte da velocidade de caminhada, que estão expostos na abaixo</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Homens</th> <th>Mulheres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0</td> <td>Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0</td> </tr> <tr> <td>Altura > 1,73 = ≥ 6,0</td> <td>Altura > 1,59 = ≥ 6,0</td> </tr> </tbody> </table>	Homens	Mulheres	Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)		Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0	Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0	Altura > 1,73 = ≥ 6,0	Altura > 1,59 = ≥ 6,0
Homens	Mulheres								
Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)									
Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0	Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0								
Altura > 1,73 = ≥ 6,0	Altura > 1,59 = ≥ 6,0								
Redução da força de preensão manual	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Homens</th> <th>Mulheres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Quartil de IMC (kg/m²) = Força de preensão manual (kg)</td> </tr> </tbody> </table>	Homens	Mulheres	Quartil de IMC (kg/m ²) = Força de preensão manual (kg)					
Homens	Mulheres								
Quartil de IMC (kg/m ²) = Força de preensão manual (kg)									

$\leq 24,0 = \leq 29,0$

$\leq 23,0 = \leq 17,0$

A

24,1 – 26,0 = $\leq 30,0$

23,1 – 26,0 = $\leq 17,3$

26,1 – 28,0 = $\leq 30,0$

26,1 – 29,0 = $\leq 18,0$

> 28,0 = $\leq 32,0$

> 29,0 = $\leq 21,0$

força de prensão manual foi estratificada por sexo e IMC e os valores de corte estão expostos abaixo

-
- 1 Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal.

1 Tabela 2: Critérios de Fried modificados, segundo Wilhelm-Leen cols

Critério	Descrição								
Perda de peso não intencional:	IMC abaixo de 18,5 kg/m ²								
Fadiga	Positivo quando foi dada a resposta alguma dificuldade, muita dificuldade ou incapaz de fazer, a pergunta: Quanta dificuldade você tem para andar de um quarto ao outro no mesmo nível?								
Baixa atividade física	Positivo quando foi dada a resposta menos ativo a pergunta: quando comparado a maioria dos homens/mulheres da sua idade, você diária que é mais ativo, menos ativo ou quase o mesmo?								
Redução da velocidade de caminhada	<p>Teste da caminhada de 4,5 metros. A velocidade da caminhada foi estratificada por sexo e altura. Para cada estrato foi identificado os valores de corte da velocidade de caminhada, que estão expostos na abaixo</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Homens</td> <td style="text-align: center;">Mulheres</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0</td> <td style="text-align: center;">Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Altura > 1,73 = ≥ 6,0</td> <td style="text-align: center;">Altura > 1,59 = ≥ 6,0</td> </tr> </table>	Homens	Mulheres	Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)		Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0	Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0	Altura > 1,73 = ≥ 6,0	Altura > 1,59 = ≥ 6,0
Homens	Mulheres								
Altura (m) = Velocidade de caminhada (s)									
Altura ≤ 1,73 = ≥ 7,0	Altura ≤ 1,59 = ≥ 7,0								
Altura > 1,73 = ≥ 6,0	Altura > 1,59 = ≥ 6,0								
Redução da força de prensão manual	Positivo quando foi dada a resposta alguma dificuldade, muita dificuldade ou incapaz de fazer, a pergunta: Você tem dificuldade em levantar ou carregar algo como um saco de arroz de 5 quilos?								

2

3 Tabela 3: Prevalência de fragilidade de acordo com estágio da DRC

Variável	Categoria	Prevalência de fragilidade	Não Frágil – n 71	Frágil – n 26	OR (IC)	P-Valor
Estágio da DRC	3a	13,79%	25 (35,21)	4 (15,38)	1,00	0,013*
	3b	26,26%	22 (30,99)	8 (30,77)	2,27 (1,24; 6,13)	
	4	45,16%	17 (23,95)	14 (53,85)	5,14 (2,80; 12,35)	
	5	0%	7 (9,85)	0	-	
	3 – 5	26,8%	71	26		

4 Legenda: P-Valor referente a diferença entre os estágios 3a, 3b e 4, utilizado o teste
5 Exato de Fisher. Abreviaturas: OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança, DRC: doença
6 renal crônica.

- 1 Tabela 4: Frequência do aparecimento dos critérios de fragilidade e sua associação
 2 com o diagnóstico de fragilidade

Critérios de fragilidade	Não Frágil – n 71	Frágil – n 26	OR (IC 95)	P-valor
Critérios de Fried				
Perda de peso não intencional	9,85%	30,76%	4,06 (0,97; 7,03)	0,023*
Fadiga	9,85%	69,23%	20,57 (7,54;58,31)	0,000*
Baixa atividade física	25,35%	92,30%	35,33 (19,03; 43,65)	0,000*
Redução da velocidade de caminhada	14,08%	76,92%	20,33 (13,68; 34,03)	0,000*
Velocidade de caminhada média (s)	5,5 (1,57)	8,35 (2,40)	-	0,000*
Redução da força de preensão manual	28,16%	65,38	4,81 (0,93; 8,02)	0,000*
Força preensão manual média (Kg)	29,15 (10,34)	18,98 (7,05)	-	0,000*
Critérios de Fried cols, modificados segundo Wilhelm-Leen cols				
IMC abaixo de 18,5 kg/m ²	0%	7,69%	-	0,067
Fadiga	19,71%	65,38%	7,69 (2,30;11,53)	0,000*
Baixa atividade física	28,16%	76,92%	8,5 (3,14;13,90)	0,000*
Redução da velocidade de caminhada	14,08%	76,92%	20,33 (13,68;34,03)	0,000*
Força	18,3%	76,92%	14,87 (5,81;21,14)	0,000*
Diagnóstico de Fragilidade	8,45%	69,23%	24,37 (7,48;79,34)	0,000*

- 3 Legenda: dados apresentados em porcentagem de ocorrência ou média e desvio
 4 padrão, Abreviaturas: OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança.

1 Tabela 5: Descrição dos parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes do estudo

Variável	Categoria	Não Frágil – n 71	Frágil – n 26	P-Valor
TFG (ml/min/1.73 m²)		36,03 (14,51)	30,35 (12,61)	0,064
Idade (anos)		67 (10,22)	74,846 (10,05)	0,001*
IMC (kg/m²)		28,78 (4,85)	28,47 (9,41)	0,249
Cor/Raça	Branca	40 (56,34%)	15 (57,69%)	1,00
	Negra	10 (14,09%)	3 (11,54%)	
	Parda	20 (28,17%)	8 (30,77%)	
	Amarela	1 (1,4%)	0 (0%)	
Sexo	Feminino	31 (43,66%)	19 (73,07%)	0,010*
	Masculino	40 (56,34%)	7 (26,93%)	
Reside	Família	62 (87,32%)	22 (84,62%)	0,742
	Sozinho	9 (12,68%)	4 (15,38%)	
Estado Civil	Casado	48 (67,6%)	13 (50%)	0,072
	Divorciado	7 (9,86%)	1 (3,85%)	
	Solteiro	6 (8,45%)	2 (7,7%)	
	Viúvo	10 (14,09%)	10 (38,45%)	
DM		39 (54,93%)	16 (61,54%)	0,561
HAS		66 (92,96%)	25 (96,15%)	0,582
Dislipidemia		47 (66,2%)	21 (80,77%)	0,165
Doença Cardíaca		28 (39,44%)	12 (46,15%)	0,552
AVE		7 (9,86%)	6 (23,08%)	0,091

2 Legenda: valores apresentados em número absoluto de pacientes e porcentagens, ou
3 média e desvio padrão. Abreviaturas: DRC: Doença renal crônica, DM: *Diabetes*
4 *Mellitus*, HAS: hipertensão arterial sistêmica, AVE: acidente vascular encefálico.

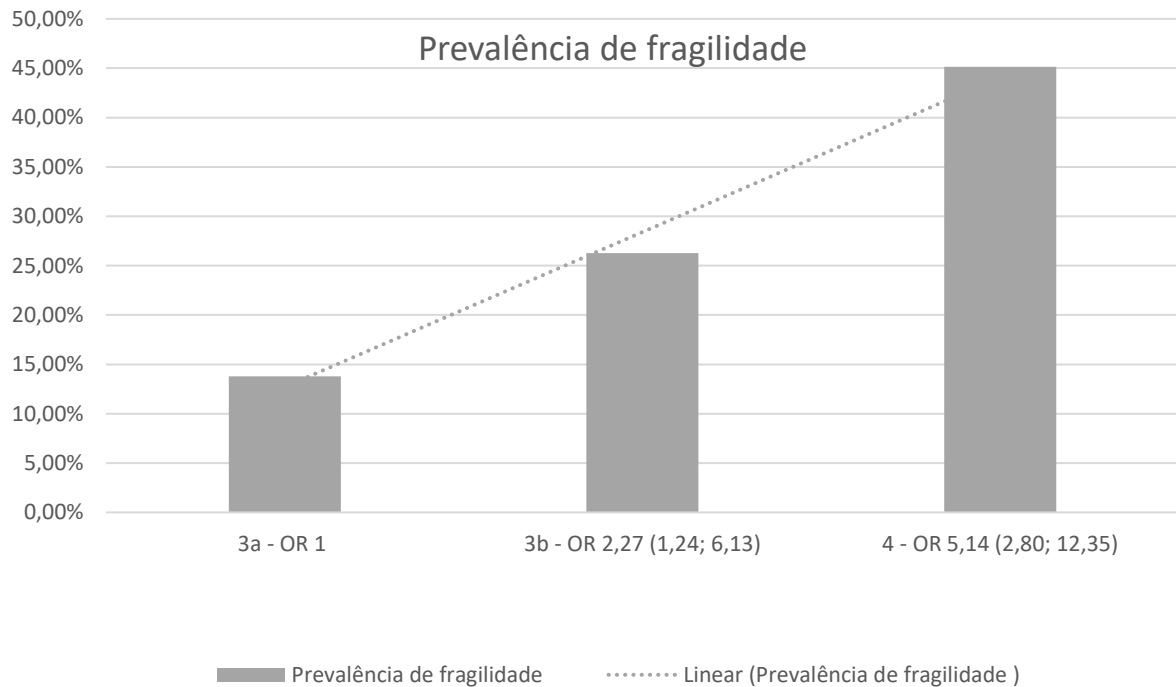
- 1 Tabela 6: Associação entre presença de fragilidade pelos critérios de Fried e as
 2 variáveis do estudo

Variável	OR (IC 95)	P-valor
Cor/raça		1,000
Branca	1,000	
Negra	0,80 (1,24; 6,13)	
Parda	1,06 (2,80; 12,35)	
Sexo		
Feminino	3,50 (1,30; 9,38)	0,010*
Masculino	1,000	
Reside		
Família	0,79 (0,03; 2,85)	0,739
Sozinha	1,000	
Estado civil		0,072
Casado	1,000	
Divorciado	0,52 (0,28; 1,42)	
Solteiro	1,23 (0,67; 2,95)	
Viúvo	3,69 (1,4;11,07)	
DM	1,13 (0,82; 4,93)	0,561
HAS	1,89 (0,62; 5,00)	0,582
Dislipidemia	2,14 (0,90; 6,03)	0,165
Doença Cardíaca	1,31 (0,73; 4,56)	0,552
AVE	2,74 (0,93; 4,31)	0,091

- 3 Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confiança, DM: *Diabetes Mellitus*, HAS:
 4 hipertensão arterial sistêmica, AVE: acidente vascular encefálico.

1 Figuras:

2 Figura 1: Prevalência de fragilidade diagnosticada pelos critérios de Fried por estágio
3 da DRC



4

5 Legenda: P – valor: 0,013, referente a diferença entre os estágios 3a, 3b e 4, utilizado
6 o teste Exato de Fisher.

7

8 Referências

9

- 10 1 Ali H, Abdelaal F, Baharani J. Assessment of frailty in elderly pre-dialysis
11 population using simple tools. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017;28(4):716-724.
12
- 13 2 Lam M, Jassal SV. The concept of frailty in geriatric chronic kidney diseases
14 (CKD) patients. Blood Purif 2015;39:50-54.
15
- 16 3 Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for
17 identifying frailty in community-dwelling older people: A systematic review. Age
18 Ageing 2015;44:148- 52.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

4 Levey AS, cols. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612.

5 Fried LP, cols. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;Mar;56(3):M146-56.

6 Wilhelm-Leen ER, cols. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009 July; 122(7): 664–71.e2.

7 Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017 Jan - Feb;68:135-142.

8 Mansur HN, Damasceno Vde O, Bastos MG. Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise. *J Bras Nefrol.* 2012 Jun;34(2):153-60.

9 Mansur HN, Colugnati FA, Grincenkov FR, Bastos MG. Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Feb 28;12:27.

10 Roshanravan B, cols. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012 Dec;60(6):912-21.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, encontramos uma prevalência elevada de fragilidade entre os portadores de DRC acompanhados no hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina, e esta prevalência apresenta relação direta com a redução da função renal. O método diagnóstico clássico (critérios de Fried) é sabidamente eficiente para o diagnóstico de fragilidade, mas sua aplicação demanda mais tempo e equipamentos nem sempre disponíveis. A substituição deste teste por uma versão mais simples apresentou uma boa associação com a versão original, com uma acurácia de 84%, podendo simplificar a feitura deste diagnóstico, o que pode ser muito interessante na prática dos nefrologistas e outros profissionais da saúde. Mais estudos ainda são necessários para melhor esclarecimento da relação entre fragilidade e DRC e para avaliação de possíveis abordagens terapêuticas visando mudanças de estilo de vida e fortalecimento muscular deste grupo de pacientes, tendo como objetivo a redução do risco de quedas, maior independência e menos hospitalizações e mortes.

REFERÊNCIAS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

- 1 P. Romagnani, G. Remuzzi, R. Glassock cols., “Chronic kidney disease,” Nature Reviews Disease Primers, vol. 3, no. 1, article 17088, 2017.
- 2 The kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease (CKD). 2013.
- 3 Ali H, Abdelaal F, Baharani J. Assessment of frailty in elderly pre-dialysis population using simple tools. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017;28(4):716-724.
- 4 Lam M, Jassal SV. The concept of frailty in geriatric chronic kidney diseases (CKD) patients. Blood Purif 2015;39:50-54.
- 5 Franco MEP, Molina FT, Gregorio PG. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. Nefrología 2016;36:609–615.
- 6 Fried LP, cols. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;Mar;56(3):M146-56.
- 7 Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2017 Jan - Feb;68:135-142.
- 8 Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: A systematic review. Age Ageing 2015;44:148- 52.
- 9 Chiang JM, cols. Low testosterone is associated with frailty, muscle wasting and physical dysfunction among men receiving hemodialysis: a longitudinal analysis. Nephrol Dial Transplant. 2018 Aug 1.

- 1 10 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F,
2 Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA
3 2007, 298(17):2038–2047.
4
- 5 11 Mariam El Assar, Javier Angulo and Leocadio Rodríguez-Mañas, Free Radical
6 Biology and Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.011>.
7
- 8 12 MORAES, E.N. Atenção à Saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. Brasília:
9 Organização Pan-Americana da Saúde, 2012.
10
- 11 13 Moraes EN, cols. Avaliação multidimensional do idoso. 1.ed. Curitiba: SESA;
12 2018.
13
- 14 14 Maia LC, Colares TFB, Moraes EN, Costa SM, Caldeira AP. Idosos robustos
15 na atenção primária: fatores associados ao envelhecimento bem-sucedido. Rev
16 Saude Publica. 2020;54:35.
17
- 18 15 Nixon AC, colsl. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and
19 continuing uncertainties, Clinical Kidney Journal, 2018, vol. 11, no. 2, 236–245.
20
- 21 16 Walker cols.: Association of frailty and physical function in patients with non-
22 dialysis CKD: a systematic review. BMC Nephrology 2013 14:228.
23
- 24 17 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people.
25 Lancet. 2013;381(9868):752-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
26
- 27
- 28 18 Palmer K, Vetrano DL, Padua L, Romano V, Rivoiro C, Scelfo B, Marengoni A,
29 Bernabei R and Onder G (2019) Frailty Syndromes in Persons With
30 Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front.
31 Neurol. 10:1255. doi: 10.3389/fneur.2019.01255.
32
- 33 19 JHA, S. R. cols. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. Heart
34 Failure Reviews, v. 20, n. 5, p. 553–560, 2015.

- 1
2 20 JOYCE, E. Frailty in Advanced Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, v. 12, n. 3,
3 p. 363–374, jul. 2016.
- 4
5 21 Castrejón-Pérez RC, Aguilar-Salinas CA, Gutiérrez-Robledo LM cols (2017)
6 Frailty, diabetes, and the convergence of chronic disease in an age-related
7 condition: a population-based nationwide cross-sectional analysis of the
8 Mexican nutrition and health survey. *Aging Clin Exp Res*.
9 <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0852-2>.
- 10
11 22 Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried IP, Cappola aR. Frailty status and
12 altered Glucose-insulin dynamics. *J Gerontol a Biol sci Med sci*. 2011 aug 26.
13
- 14 23 Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K,
15 The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and frailty: a
16 systematic review and meta-analysis of observational studies, *CHEST* (2018),
17 doi: 10.1016/j.chest.2018.02.014.
18
- 19 24 Roshanravan B, cols. A prospective study of frailty in nephrology-referred
20 patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):912-21.
21
- 22 25 Wilhelm-Leen ER, cols. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National
23 Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med*. 2009 July; 122(7): 664–
24 71.e2.
25
- 26 26 Mansur HN, Damasceno Vde O, Bastos MG. Prevalência da fragilidade entre
27 os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em
28 diálise. *J Bras Nefrol*. 2012 Jun;34(2):153-60.
29
- 30 27 Mansur HN, Colugnati FA, Grincenkov FR, Bastos MG. Frailty and quality of
31 life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney
32 disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Feb 28;12:27.
33

- 1 28 Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM cols. Frailty, dialysis initiation, and mortality
2 in end-stage renal disease. Arch Intern Med 2012; 172: 1071–1077.
3
- 4 29 Moraes EN, Carmo JA, Lanna FM, Azevedo RS, Machado CJ, Romero DEM.
5 Índice de Vulnerabilidade Clínico Funcional-20 (IVCF-20): reconhecimento
6 rápido do idoso frágil. Rev Saude Publica. 2016;50:81.
7
- 8 30 Levey AS, cols. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann
9 Intern Med. 2009 May 5; 150(9): 604–612.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,
nacionalidade: _____, idade: _____, estado civil: _____,
profissão: _____, endereço: _____

RG: _____, estou sendo convidado a participar de um estudo denominado PREVALÊNCIA DE FRAGILIDADE E SUA CORRELAÇÃO COM ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR, cujos objetivo principal é verificar a prevalência de fragilidade em um grupo de pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador na cidade de Londrina.

A minha participação no referido estudo será com resposta a questionários e testes de caminhada e força para determinar a presença ou não de fragilidade, fornecendo dados de prontuário para complementar as informações colhidas e coleta de uma amostra extra de sangue no momento da coleta dos exames de rotina para minha consulta com a equipe da nefrologia.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais como a determinação da prevalência de fragilidade em paciente com DRC e identificar locais para intervir para a melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. Assim precisarei ceder algum tempo para responder as perguntas e realizar os testes e passarei por coleta de sangue, que pode gerar desconforto, que na maioria das vezes é mínimo e que a pesquisadora se responsabilizara em me amparar até que o desconforto cesse.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

1 Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu
2 consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da
3 pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

4 A pesquisadora envolvida com o referido projeto é Maria Eduarda Evangelista, ligada
5 ao CCS – Programa de Pós-graduação em de Ciências da Saúde-Stricto sensu e com
6 ela poderei manter contato pelo telefone (43) 998365437.

7 É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre
8 acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas
9 conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha
10 participação.

11 Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido
12 a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em
13 participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a
14 receber ou a pagar, por minha participação.

15 Caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei
16 devidamente indenizado, conforme determina a lei.

17

18 Londrina, _____ de _____ de 20____.

19

20

21 _____

22

23 _____

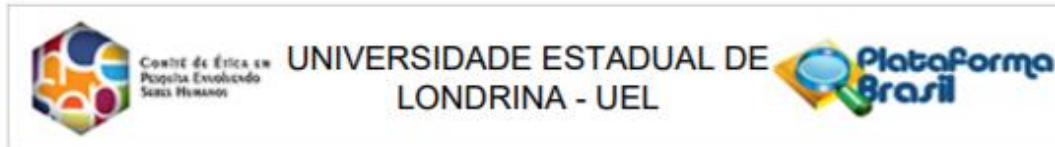
24 Maria Eduarda Evangelista

25 RG 47.361.448-0

1
2
3

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do CEP/UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE FRAGILIDADE E SUA CORRELAÇÃO COM ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR

Pesquisador: MARIA EDUARDA EVANGELISTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13005919.6.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.504.046

Apresentação do Projeto:

Desenho:

O trabalho de pesquisa será um estudo de análise de prevalências. Pacientes em tratamento conservador acompanhados no já referido estabelecimento serão estratificados quanto a sua doença renal com base no valor de creatinina sérica, usando a fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKEPI) para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) e então separados em grupos quanto a classe de sua doença renal crônica de acordo com a classificação do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Após serem agrupados quanto à função renal, os participantes serão divididos em dois grupos: Grupo 1 - os com disfunção renal nos estágios de 3 a 5 e Grupo 2 - os sem disfunção renal significativa, que se enquadrarem nos estágios 1 ou 2 (grupo controle). Dados antropométricos, como peso, altura e índice de massa corpórea serão então obtidos. Dados de prontuário sobre história clínica, presença de comorbidades e medicações de uso contínuo no momento da avaliação também serão registrados. Os participantes serão avaliados quanto a presença de fragilidade segundo critérios de Fried et al. Para classificar a pessoa idosa como frágil ou robusta, será seguido o seguinte critério: aqueles que não apresentem nenhum dos componentes citados serão classificados como "não frágeis"; os que apresentassem um ou dois desses componentes serão considerados "pré-frágeis"; os com três ou mais, serão consideradas "frágeis". O status

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

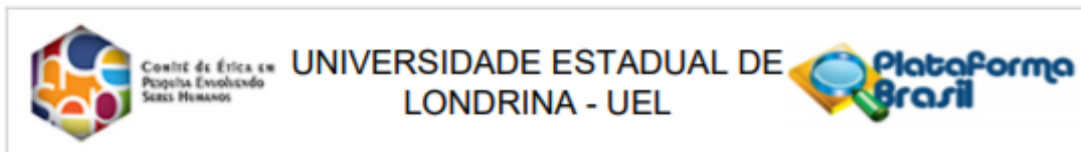
Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br

4



Continuação do Parecer: 3.504.046

frágil também será avaliado pelos critérios de Fried modificados, segundo Wilhelm-Leen et al, uma avaliação mais simples e rápida, que abrange igualmente os 5 domínios avaliados. E a definição de fragilidade será a mesma dos critérios originais. O critério teste de caminhada foi modificado pela equipe do estudo, para o teste de 4,5 metros, para não precisar submeter o paciente a dois trajetos. Serão também avaliados pela velocidade de caminhada isoladamente e pela força de prensão manual isoladamente, sendo classificados como frágeis segundo esses critérios pela positividade dos mesmos como descrito originalmente por Fried. Esses paciente são submetidos regular e periodicamente a uma série de exames laboratoriais de sangue, realizados pelos métodos habituais para tal, para avaliação de níveis séricos de hemoglobina, albumina, ureia, creatinina, proteína c reativa, gasometria venosa, vitamina D, paratormônio, cálcio, fosforo, urina I, albumina e creatinina urinárias, para avaliação e tratamento de sua doença renal, esses valores serão registrados. Para os pacientes incluídos no estudo, durante uma destas coletas, 20 ml adicionais de sangue serão coletados em tubos com vácuo (Vacutainer®, Franklin Lakes, NJ USA). Todas as amostras serão centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos. Plasma e o soro obtidos ficarão armazenados a -80°C para posterior análise de alguns marcadores de inflamação, de estresse oxidativo/nitrosativo e dosagem de testosterona nos pacientes masculinos.

Hipótese:

Aumento da prevalência de fragilidade entre o paciente portadores de doença renal crônica não dialítica, associada a marcadores de estresse oxidativo e inflamação.

Critério de Inclusão:

Pacientes portadores de doença renal crônica não dialíticas, maiores de 18 anos, em tratamento conservador acompanhados no ambulatório de doenças renais do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina e que após serem esclarecidos sobre os objetivos do estudo concordarem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de Exclusão:

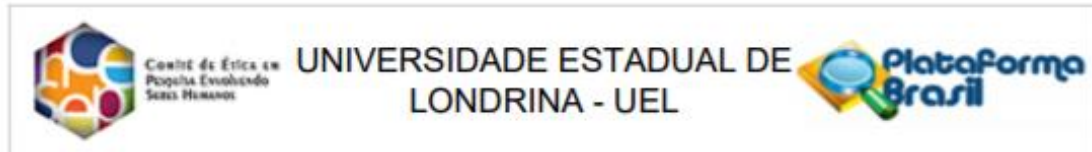
Serão excluídos pacientes com internação hospitalar nos últimos 30 dias, infecção recente, neoplasias ativas, impossibilitados de deambular, que não compreendam o solicitado durante a avaliação e fazendo reposição de testosterona.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a prevalência de fragilidade em um grupo de pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador na cidade de Londrina.

Endereço: LABESC - Sala 14	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.504.046

Objetivo Secundário:

Verificar possível associação entre fragilidade e elevação nas concentrações séricas de marcadores inflamatórios, nutricionais e de estresse oxidativo/nitrosativo nestes pacientes. Analisar existência de associação entre redução dos níveis de testosterona e prevalência de fragilidade em pacientes do sexo masculino deste grupo. Avaliar presença de associação entre os níveis de testosterona sérica e os de alguns biomarcadores de estresse oxidativo/nitrosativo, inflamação e nutrição em homens deste grupo. Identificar fatores possíveis de intervenção para redução do fenótipo de fragilidade neste grupo de pacientes. Comparar a acurácia no diagnóstico de fragilidade de escalas simplificadas em relação a escala de Fried, padrão ouro na atualidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pacientes necessitaram ceder algum tempo para responder as perguntas e realizar os testes, passarão por coleta de sangue, que pode gerar desconforto, que na maioria das vezes é mínimo e que a pesquisadora se responsabiliza em amparar o paciente até que o desconforto cesse.

Benefícios:

Avaliar a prevalência de fragilidade em paciente portadores de doença renal crônica em tratamento conservador e identificar sua correlação com estresse oxidativo e inflamação e assim identificar possíveis pontos de intervenção e melhora da fragilidade e da qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto para pesquisa com seres humanos;
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
3. Termo de autorização da unidade coparticipante - HU-UEL.
4. Termo de Confidencialidade e Sigilo

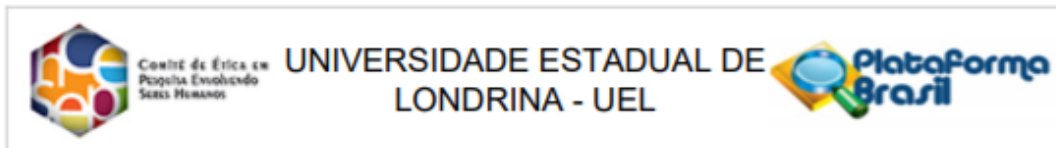
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do projeto verificou-se que todas as pendências foram atendidas e, portanto, vota-se

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário
 UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.504.046

pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

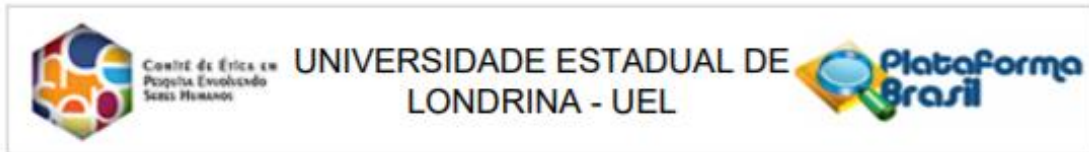
- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1337014.pdf	27/06/2019 17:12:23		Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade_e_Sigilo.pdf	27/06/2019 17:06:10	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	tcle.docx	27/06/2019 16:42:30	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 3.504.048

Ausência	tcle.docx	27/06/2019 16:42:30	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_uel.pdf	27/06/2019 16:36:31	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FRAGILIDADE.docx	02/05/2019 14:23:00	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	02/05/2019 14:22:08	MARIA EDUARDA EVANGELISTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 13 de Agosto de 2019

Assinado por:
Oswaldo Coelho Pereira Neto
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **CEP:** 86.057-970
E-mail: cep268@uel.br

1 ANEXO B – Instructions to Authors – Nephrology Dialysis Transplantation (NDT)

2

3 **1. Aims and Scope**

4 Nephrology Dialysis Transplantation (NDT) is an official publication of the European
5 Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. NDT publishes
6 Editorials, Reviews and original research. Special Report: working group papers,
7 position statements, guidelines papers (on invitation only), NDT Digest (on invitation
8 only) and online (only) E-letters to the Editor commenting on papers previously
9 published in the journal are also considered. The journal covers the whole territory of
10 nephrology research including experimental work in animal models and molecular
11 biology studies. In the Clinical Science section we consider clinical trials (RCT have a
12 priority in our journal), observational studies at large and original works on health
13 economy as applied to nephrology. We aim to cover the whole spectrum of kidney
14 disease research, from clinical nephrology to haemodialysis and peritoneal dialysis as
15 well as renal transplantation.

16 NDT may accept high-quality, peer-reviewed supplements. Please contact
17 supplements@oup.com in the first instance for further information. Abstracts from the
18 annual ERA-EDTA congress are published as a supplement to NDT each year.

19 NDT only accepts online submissions. Please visit the submissions webpage.

20 You will also find more complete submission instructions at this site.

21 **2. Authors: Roles and Responsibilities**

22 The journal takes publication ethics very seriously. If misconduct is found or suspected
23 after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and this may
24 result in the article subsequently being retracted.

25 Authors should observe high standards with respect to publication ethics as set out by
26 the Commission on Publication Ethics (COPE) and International Committee of Medical
27 Journal Editors (ICMJE). Falsification or fabrication of data, plagiarism—including
28 duplicate publication of the author's own work without proper citation—and
29 misappropriation of the work are all unacceptable practices. Any cases of ethical
30 misconduct are treated very seriously and will be dealt with in accordance with the
31 COPE guidelines. If misconduct is found or suspected after the manuscript is

1 published, the journal will investigate the matter and this may result in the article
2 subsequently being retracted.

3 Each author should have participated sufficiently in the work to take public
4 responsibility for the content. This participation must include:

5 Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.

6 Drafting the article or revising it.

7 Providing intellectual content of critical importance to the work described.

8 Final approval of the version to be published. (See Br Med J 1985; 291: 722-723.)

9 Manuscripts should bear the full name and address, telephone, fax (if applicable), and
10 email of the author to whom the proofs and correspondence should be sent (the
11 corresponding author). For all authors, first name and surname should be written in
12 full.

13 In a covering letter, the individual contribution of each co-author must be detailed. This
14 letter must contain the statement: 'The results presented in this paper have not been
15 published previously in whole or part, except in abstract form'. Should your manuscript
16 be accepted for publication, you will be required to give signed consent for publication
17 (see copyright section).

18 On acceptance, the corresponding author will be advised of the approximate date of
19 receipt of proofs. Proofs must be returned by the author within 48 hours of receipt.

20 To accelerate publication, only one set of PDF proofs is sent to the corresponding
21 author by email. This shows the layout of the paper as it will appear in the Journal. It
22 is, therefore, essential that manuscripts are submitted in their final form, ready for the
23 printer. Proof-reading must be limited to the correction of typographical errors. Any
24 other changes involve time-consuming and expensive work and may not be permitted
25 at this stage. If additions are necessary, these may be made at the end of the paper in
26 a Note in Proof. Major changes may be subject to editorial approval.

27 Authors are referred to the statement on uniform requirements for manuscripts
28 submitted to biomedical journals prepared by an international committee of medical
29 journal editors. (Br Med J 1982; 284: 1766-1770, Ann Intern Med 1982; 96: 766-771.)

1 Authorship and 'Umbrella' groups

2 For large multicentre or collaborative studies, organized under a group name, the
3 group of investigators should identify at least one named individual who accepts direct
4 responsibility for the manuscript. These individual(s) should fully meet the criteria for
5 authorship.

6 If the author list includes a group name all members of the group must meet the full
7 criteria and requirements for authorship as described above. If all members of a group
8 do not meet authorship criteria, a group must designate one or more individuals as
9 authors or members of a writing group who meet full authorship criteria and
10 requirements. Other group members who are not authors may be listed as
11 Collaborators (sometimes called non-author contributors). These will be listed on
12 PubMed as collaborators rather than authors. In order to be indexed as collaborators,
13 the names of the consortium or working group members should be listed in an
14 Appendix in the main text document, before the Reference list. The consortium or
15 working group should also be included in the main author list. PubMed will list the
16 names of individual group members who are authors or collaborators. There should be
17 a note associated with the author list clearly stating that the individual names are
18 elsewhere in the paper and whether those names are authors or collaborators.
19 Collaborator names are searchable on PubMed in the same way as authors. PubMed
20 rules for this can be found here.

21 Protection of Human Subjects and Animals in Research

22 When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the
23 institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

24 In particular, NDT recommends compliance with the DIRECTIVE 2010/63/EU of the
25 European Parliament for authors submitting from the European area, and compliance
26 with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals for non-European authors.

27 When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the
28 procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible
29 committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki
30 Declaration of 1975, as revised in 2013. If doubt exists whether the research was
31 conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the

1 rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly
2 approved the doubtful aspects of the study.

3 Patient consent

4 Authors should state in their paper that informed consent has been obtained from the
5 subjects (or their guardians) as specified in the ICMJE Recommendations

6 **3. Tables**

7 All tables must be numbered consecutively, and each must have a brief heading
8 describing its contents. Any footnotes to tables should be indicated by superscript
9 characters. Tables must be referred to in the main text in running order. All tables must
10 be simple and not duplicate information given in the text.

11 **4. Figure Preparation**

12 Please be aware that the requirements for online submission and for reproduction in
13 the journal are different: (i) for online submission and peer review, please upload your
14 figures either embedded in the word processing file or separately as low-resolution
15 images (.jpg, .tif, .gif or .eps); (ii) for reproduction in the journal, you will be required
16 after acceptance to supply high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and
17 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork) or high-quality printouts on glossy paper.
18 We advise that you create your high-resolution images first as these can be easily
19 converted into low-resolution images for online submission.

20 We would encourage authors to generate line figures in colour using the following
21 colour palette:

22 Blue (CMYK definition - 96/60/2/1 / RGB definition – 0/101/172)

23 Orange (CMYK definition - 0/71/88/0 / RGB definition – 243/110/53)

24 Pink (CMYK definition - 0/100/50/0 / RGB definition – 237/20/90)

25 Yellow (CMYK definition - 1/29/94/0 / RGB definition – 249/185/40)

26 Green (CMYK definition - 77/10/96/2 / RGB definition – 59/162/75)

27 Magenta (CMYK definition - 65/98/28/25 / RGB definition – 97/33/94)

1 In order to have consistency throughout the journal, the publishers reserve the right to
2 re-draw figures, where necessary, with the appropriate colours from the palette.
3 Authors will have an opportunity to correct inappropriate changes at the proof
4 correction stage.

5 For useful information on preparing your figures for publication, go to Digital Art
6 Support. Figures will not be re-lettered by the publisher. The journal reserves the right
7 to reduce the size of illustrative material. Any photomicrographs, electron micrographs
8 or radiographs must be of high quality. Wherever possible, photographs should fit
9 within the print area of 169 x 235 mm (full page) or within the column width of 82 mm.
10 Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar.
11 Patients shown in photographs should have their identity concealed or should have
12 given their written consent to publication. Normally no more than six illustrations will
13 be accepted for publication in the print issue without charge.

14 Image acquisition and analysis

15 If primary experimental data are presented in the form of a computer-generated image,
16 any editing must be described in detail. A linear (rather than sigmoidal) relationship
17 between signal and image intensity is assumed. Unless stated otherwise, it will be
18 assumed that all images are unedited.

19 Inappropriate manipulation of images to highlight desired results is not allowed. Please
20 adhere to the following guidelines to accurately present data:

21 No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or
22 introduced.

23 The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels,
24 fields, or exposures (ie, the creation of a "composite image") must be made absolutely
25 explicit by the arrangement of the figure (ie, using dividing lines) and explained in the
26 figure legend.

27 Adjustments of brightness, contrast, or colour balance are acceptable if they are
28 applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate, or
29 misrepresent any information present in the original, including the background.

30 Non-linear adjustments (eg, changes to gamma settings) must be disclosed in the
31 figure legend.

1 Alteration of brightness or contrast that results in the disappearance of any features in
2 a gel (either bands or cosmetic blemishes) or similar alterations in other experimental
3 images is strictly forbidden.

4 Authors should retain unprocessed images and metadata files, as the Journal may
5 request them during manuscript evaluation, and/or after publication should there be a
6 query relating to a specific figure. Files that have been adjusted in any way should be
7 saved separately from the originals, in a non-compressed format. Compressed
8 formats, such as JPG, should only be used for presentation of final figures, when
9 requested, to keep file sizes small for electronic transmission. The Journal reserves
10 the right to use image analysis software on any submitted image.

11 Permissions

12 If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written
13 consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the
14 copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed
15 in the cover letter.

16 Third-Party Content in Open Access papers

17 If you will be publishing your paper under an Open Access licence but it contains
18 material for which you do not have Open Access re-use permissions, please state this
19 clearly by supplying the following credit line alongside the material:

20 Title of content

21 Author, Original publication, year of original publication, by permission of [rights holder]

22 This image/content is not covered by the terms of the Creative Commons licence of
23 this publication. For permission to reuse, please contact the rights holder.

24 **5. Abbreviations**

25 Authors should not use abbreviations in headings and figure legends should be
26 comprehensive without extensive repetition of the Subjects and Methods section.
27 Authors are advised to refrain from excessive use of uncommon abbreviations,
28 particularly to describe groups of patients or experimental animals.

29 **6. Trade Names**

1 Non-proprietary (generic) names of products should be used. If a brand name for a
2 drug is used, the British or International non-proprietary (approved) name should be
3 given. The source of any new or experimental preparation should also be given.

4 **7. References**

5 The references should be numbered in the order in which they appear in the text.
6 References to published abstracts should be mentioned in the text but not in the
7 reference list.

8 At the end of the article the full list of references should give the name and initials of
9 all authors unless there are more than six, when only the first three should be given
10 followed by cols. The authors' names should be followed by the title of the article, the
11 title of the Journal abbreviated according to the style of Index Medicus, the year of
12 publication, the volume number and the first and last page numbers. References to
13 books should give the title of the book, which should be followed by the place of
14 publication, the publisher, the year and the relevant pages.

15 Examples

16 1. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543

17 Books:

18 2. Roberts NK. The cardiac conducting system and the His bundle electrogram.
19 Appleton-Century-Crofts, New York, NY: 1981; 49-56

20 Chapters:

21 3. Rycroft RJG, Calnan CD. Facial rashes among visual display unit (VDU) operators.
22 In: Pearce BG, ed. *Health hazards of VDUs*. Wiley, London, UK: 1984; 13-15

23 Note: In the online version of NDT, there are automatic links from the reference section
24 of each article to Medline. This is a useful feature for readers, but is only possible if the
25 references are accurate. It is the responsibility of the author to ensure the accuracy of
26 the references in the submitted article. Downloading references direct from Medline is
27 highly recommended.

28 **8. Supplementary Material**

1 Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript,
2 but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as
3 online-only content, linked to the online manuscript. There is no charge for the
4 publication of online-only supplementary data/tables/figures. Such material should not
5 be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data
6 that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such
7 information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or
8 additional figures (including colour).

9 All text and figures must be provided in suitable electronic formats (please follow this
10 link for instructions on the preparation of Supplementary material). All material to be
11 considered as Supplementary material must be submitted at the same time as the main
12 manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been
13 accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as
14 Supplementary material upon submission. Also ensure that the Supplementary
15 material is referred to in the main manuscript where necessary.

16 **9. Colour Illustrations**

17 Colour illustrations are accepted, but the authors will be required to contribute to the
18 cost of the reproduction. Colour figures will incur a printing charge of £350/\$600/€525
19 each (this does not apply to invited contributions).

20 Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from
21 elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse
22 charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

23 Illustrations for which colour is not essential can be reproduced as black and white
24 images in the printed journal and, additionally, in colour as online Supplementary
25 material. This option is not subject to colour charges. Authors should indicate clearly
26 that they would like to take up this option in the covering letter and on the figures. The
27 availability of additional colour images as supplementary material should be mentioned
28 where relevant in the main text of the manuscript. Instructions on how to submit
29 supplementary material can be viewed online.

30 **10. Copyright**

1 Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright
2 licence to publish form online

3 Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals, authors will be invited to
4 complete an online copyright licence to publish form.

5 Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the
6 corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain
7 your email address for the purpose of communicating with you about the article. You
8 agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for
9 publication OUP will contact you using the email address you have used in the
10 registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

11 It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to
12 the Journal, published by Oxford University Press on behalf of the European Renal
13 Association-European Dialysis and Transplant Association. This ensures that requests
14 from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will
15 also allow the article to be as widely disseminated as possible. In assigning the licence,
16 authors may use their own material in other publications provided that the Journal is
17 acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is
18 notified in writing and in advance.

19 **11. Transparency Declaration and Ethics**

20 All authors must make a formal statement at the time of submission indicating any
21 potential conflict of interest that might constitute an embarrassment to any of the
22 authors if it were not to be declared and were to emerge after publication. Such
23 conflicts might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant or
24 consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript
25 or which manufactures a competing product.

26 NDT follows the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors
27 and an ICMJE disclosure of potential conflicts of interest (COI) form must be submitted
28 for each author at the time of manuscript submission. Forms must be submitted even
29 if there is no conflict of interest. It is the responsibility of the corresponding author to
30 ensure that all authors adhere to this policy prior to submission. Please send the

1 original and signed COI form to the Editorial Office. All authors should fill in and sign
2 one form. Please email all forms together.

3 A conflict of interest statement must also be included in the manuscript after any
4 "Acknowledgements" and "Funding" sections and should summarize all aspects of any
5 conflicts of interest included on the ICMJE form. If there is no conflict of interest,
6 authors must include 'Conflict of Interest Statement: none declared'.

7 This Journal takes publication ethics very seriously. If misconduct is found or
8 suspected after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and
9 this may result in the article subsequently being retracted.

10 **12. Crosscheck**

11 The NDT editorial team reserves the right to use CrossCheck. CrossCheck is an
12 initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent
13 scholarly and professional plagiarism.

14 By submitting your manuscript to the journal it is understood that this it is an original
15 manuscript, is unpublished work, and is not under consideration elsewhere.
16 Plagiarism, including duplicate publication of the author's own work, in whole or in part
17 without proper citation, is not tolerated by the journal.

18 **13. Preparation Of Manuscripts To Be Published In NDT**

19 Titles

20 The NDT Editorial policy aims at having short article titles. Please note that your title
21 might be changed by the Editor-in-Chief before publication?

22 Submission of Clinical Trial or Epidemiological Observational Study or Systematic 23 Review

24 Please refer to the following statements or documents if you are planning to submit:

25 A clinical trial protocol: SPIRIT statement and COMET handbook

26 <https://www.spirit-statement.org/wp->

27 [content/uploads/jama_Calvert_2018_sc_170006.pdf](https://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/jama_Calvert_2018_sc_170006.pdf)

28 <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1978-4>

1 A clinical trial results: CONSORT statement and COMET handbook

2 <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>

3 <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1978-4>

4 An epidemiology study: STROBE statement

5 <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>

6 A systematic review/meta-analysis: PROSPERO statement

7 <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

8 For experimental animal research, authors may want to register their study on

9 <https://preclinicaltrials.eu/>. This registration is not mandatory but strongly advised.

10 Language editing

11 Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you
12 may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to
13 ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors
14 and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be
15 accepted for publication. If you would like information about such services please visit
16 our Author Resources page. There are other specialist language editing companies
17 that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all
18 costs associated with such services.

19 Advance access

20 In Nephrology, Dialysis, Transplantation Advance Access articles are published online
21 soon after they have been accepted for publication, in advance of their appearance in
22 a printed journal. Appearance in Advance Access constitutes official publication, and
23 the Advance Access version can be cited by a unique DOI (Digital Object Identifier).
24 When an article appears in an issue, it is removed from the Advance Access page.

25 Unedited (a pre-copyedited, pre-proofed version) author Accepted Manuscripts are
26 initially published on Advance Access with a citable DOI; this counts as formal
27 publication and third-party services will index this version. This version is subsequently
28 replaced by the typeset Corrected Proof as soon as it is available. This is before the
29 article is paginated for inclusion in a specific issue of the journal.

1 Fast Track - publication within 6 weeks

2 Fast Track allows publishing high impact articles submitted to NDT to be prioritized for
3 publication.

4 Essential requirements for Fast Track are:

5 - Paper is very likely to have a major impact on current knowledge in nephrology.

6 - Readership may benefit from this publication as it may represent an important
7 advancement in a particular study field.

8 Authors who believe their manuscript complies with the above should address their
9 request in their cover letter. A dedicated manuscript category for submission is
10 available in the online system.

11 Please note that only original articles will be considered for Fast Track. After evaluation
12 by the Editor-in-Chief, the manuscripts that have been selected will undergo fast peer-
13 review and will be published within six weeks after submission.

14 Word count: 3500 words including an abstract of 250 words but excluding references,
15 tables and figures

16 Keywords: maximum 5

17 References: maximum 50

18 Original Article

19 Word count: maximum 3500 words including an abstract of 250 words but excluding
20 references, tables and figures

21 Keywords: maximum 5

22 References: maximum 50

23 The order of original articles should be as follows:

24 Title page including the title (please bear in mind that we prefer a title to be concise yet
25 eye-catching) and details of all authors, including first or given name, and affiliation.

26 On a separate page an abstract of 250 words, which should consist of four paragraphs
27 labelled 'Background', 'Methods', 'Results' and 'Conclusions'. They should briefly

1 describe, respectively, the problems being addressed in this study, how the study was
2 performed, the salient results and their originality and what the authors conclude from
3 the results.

4 The article must also contain three statements, which should be brief, descriptive and
5 precise.

6 - What is already known about this subject: In a maximum of three bullet point
7 sentences (no more than 50 words each), please summarise the state of knowledge
8 on this topic before your study was initiated and say why this study needed to be done.

9 - What this study adds: In a maximum of three bullet point sentences (no more than 50
10 words each), provide a succinct answer to the questions “What do we now know as a
11 result of this study that we did not know before?” and “What key message do you want
12 to share with readers?”

13 - What impact this may have on practice or policy: In a maximum of three bullet point
14 sentences (no more than 50 words each) please provide a brief statement on the
15 possible impact this may have on day to day occupational medicine practice and/or
16 policy.

17 Keywords: no more than 5, characterizing the scope of the paper, the principal
18 materials, and main subject of work.

19 On a new page: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion,
20 Acknowledgements, Conflict of Interest Statement, Authors’ Contributions, Funding,
21 References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered
22 consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Materials and
23 Methods, etc.) should be placed on separate lines. Any statistical method must be
24 detailed in the Materials and Methods section, and any not in common use should be
25 described fully or supported by references.

26 Please note that the Editor-in-Chief will select about one article per week suitable for
27 hosting a short video (three minutes with ten slides) on our website. The Editorial Office
28 will contact the corresponding author and explain the procedure. The video will be
29 widely promoted and published together with the paper.

30 Research Letter

- 1 Letters should be formatted in one continuous section.
- 2 No abstract
- 3 No keywords
- 4 1000 words
- 5 15 references
- 6 One figure
- 7 Special Report: working group papers, position statements, guidelines papers (on
- 8 invitation only)
- 9 E-letter to the Editor (comments)
- 10 Correspondence relating to a published article can now be submitted electronically
- 11 through our 'Add comment' facility. This can be accessed through the NDT website.
- 12 Correspondents should access the relevant article on this site and use the 'Add
- 13 comment' button. When an e-letter is submitted online the author of the original article
- 14 automatically receives notification that a comment has been submitted and is invited
- 15 to respond promptly. Correspondents should register on the Oxford Academic Platform
- 16 to be able to submit a comment.
- 17 Editorial (on invitation only)
- 18 Word count: maximum 1500
- 19 Do not include an abstract
- 20 1 figure or table
- 21 Keywords: maximum 5
- 22 References: maximum 10
- 23 Review (on invitation only)
- 24 Word count: maximum 3500
- 25 Abstract of up to 250 words
- 26 4 figures or tables; please note that one figure will be processed by an art-designer

- 1 Keywords: maximum 5
- 2 References: maximum 50
- 3 NDT Digest (on invitation only)
- 4 This educational section will summarise an important renal topic in one educational
- 5 page for renal fellows. Articles will be chosen, invited and edited in collaboration with
- 6 the ERA-EDTA Young Nephrologists' Platform (YNP).
- 7 Word count: 1000 words (no abstract)
- 8 1 table or figure
- 9 References: maximum 10
- 10 For more information about Figures, Tables, References, Authors' contributions,
- 11 Supplementary material, Conflict of interest, Copyright, please go to:
- 12 Figure preparation
- 13 Colour illustrations
- 14 Tables
- 15 References
- 16 Authors' contributions
- 17 Supplementary material
- 18 Conflict of interest
- 19 Copyright
- 20 Preprint policy
- 21 Authors retain the right to make an Author's Original Version (preprint) available
- 22 through various channels, and this does not prevent submission to the journal. For
- 23 further information see our Online Licensing, Copyright and Permissions policies. If
- 24 accepted, the authors are required to update the status of any preprint, including your
- 25 published paper's DOI, as described on our Author Self-Archiving policy page.
- 26 For editorial enquiries, please contact caroline.vinck@era-edta.org

1 For production enquiries, please contact ndt@oup.com

2 Availability of Data and Materials

3 Where ethically feasible NDT strongly encourages authors to make all data and
4 software code on which the conclusions of the paper rely available to readers. Authors
5 are required to include a Data Availability Statement in their article.

6 We suggest that data be presented in the main manuscript or additional supporting
7 files, or deposited in a public repository whenever possible. Information on general
8 repositories for all data types, and a list of recommended repositories by subject area,
9 are available on the Research Data Policy page.

10 Data Availability Statement

11 The inclusion of a Data Availability Statement is a requirement for articles published in
12 NDT. Data Availability Statements provide a standardised format for readers to
13 understand the availability of data underlying the research results described in the
14 article. The statement may refer to original data generated in the course of the study
15 or to third-party data analysed in the article. The statement should describe and provide
16 means of access, where possible, by linking to the data or providing the required
17 unique identifier.

18 For more information, please see the example Data Availability statements.

19 Data Citation

20 Nephrology Dialysis Transplantation supports the Force 11 Data Citation Principles
21 and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list
22 with an accession number or unique identifier such as a digital object identifier (DOI).
23 Data citations should include the minimum information recommended by DataCite:
24 authors, title, publisher (repository name), identifier.

25 Example citation

26 *[dataset] Hill, Nathan R. cols. (2017), Data from: Global prevalence of chronic kidney
27 disease: a systematic review and meta-analysis, Dryad, Dataset,
28 <https://doi.org/10.5061/dryad.3s7rd> [dataset]*

1 *The inclusion of the [dataset] tag at the beginning of the citation helps us to correctly
2 identify and tag the citation. This tag will be removed from the citation published in the
3 reference list.

4 **14. Open Access Option For Authors**

5 Nephrology Dialysis Transplantation offers the option of publishing under either a
6 standard licence or an open access licence. Please note that some funders require
7 open access publication as a condition of funding. If you are unsure whether you are
8 required to publish open access, please do clarify any such requirements with your
9 funder or institution.

10 Should you wish to publish your article open access, you should select your choice of
11 open access licence in our online system after your article has been accepted for
12 publication. You will need to pay an open access charge to publish under an open
13 access licence.

14 Details of the open access licences and open access charges.

15 OUP has a growing number of Read and Publish agreements with institutions and
16 consortia which provide funding for open access publishing. This means authors from
17 participating institutions can publish open access, and the institution may pay the
18 charge. Find out if your institution is participating.

19 Please note that you may be eligible for a discount to the open access charge based
20 on society membership (ERA-EDTA). Authors may be asked to prove eligibility for the
21 member discount.

22 **15. Page Charges**

23 Authors will be charged £70/\$133/€105 for every excess page. Excess page charges
24 will be charged for articles that exceed 5 pages for an Original Article.

25 It is the authors' responsibility to check their proof page extent and act accordingly if
26 they do not wish to be charged for excess pages. Orders from the UK will be subject
27 to the current UK VAT charge. For orders from the EU you or your institution should
28 account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your
29 institution's VAT number.

30 **16. Offprints**

1 The authors will receive electronic access to their paper free of charge.

2 **17. Author Self-Archiving/Public Access Policy**

3 For information about this journal's policy, please visit our Author Self-Archiving policy
4 page.

5 **18. Crossref Funding Data Registry**

6 In order to meet your funding requirements authors are required to name their funding
7 sources, or state if there are none, during the submission process. For further
8 information on this process or to find out more about CHORUS, visit the CHORUS
9 initiative.

10 **19. Disclaimers**

11 Drug Disclaimer

12 The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion
13 of advertisements in NDT do not imply endorsement by the Society, the editors, the
14 editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are
15 affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify
16 drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published
17 in NDT. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in NDT
18 and in the interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the
19 editors and publishers cannot accept liability for damages arising from any errors or
20 omissions in NDT. Please inform the editors of any errors.

21 Material Disclaimer

22 The opinions expressed in NDT those of the authors and contributors, and do not
23 necessarily reflect those of the Society the editors, the editorial board, Oxford
24 University Press or the organization to which the authors are affiliated.

25 **20. Editorial Enquiries:**

26 Prof. Denis Fouque

27 Dept of Nephrology, Dialysis, Nutrition

28 Centre Hospitalier Lyon Sud

1 chemin du grand revoyet

2 F-69495 Pierre Bénite Cedex

3 France

4 Phone: +33 472 678 704

5 Fax: +33 472 678 710

6 Email: caroline.vinck@era-edta.org

7 For all general enquiries concerning submissions to NDT, please contact

8 caroline.vinck@era-edta.org

9 Phone: +32 0472 95 09 85

10 **21. Production Enquiries**

11 OUP Journals Author Support

12 Journals Production

13 Oxford University Press

14 Great Clarendon Street

15 Oxford OX2 6DP, UK

16 Tel: +44 1865 354985

17 Email: OUP Author Support