

Fragilidade e doença renal crônica: associações e implicações

Frailty and chronic kidney disease: associations and implications

Autores

Luv Bansal¹ 
 Ashish Goel² 
 Amitesh Agarwal³ 
 Rahul Sharma⁴ 
 Rajarshi Kar⁵ 
 Alpana Raizada³ 
 Rhea Wason⁶ 
 Raghav Gera⁶ 

¹Max Super Speciality Hospital Vaishali, Ghaziabad, India.

²Dr. B.R. Ambedkar State Institute of Medical Sciences, Department of Medicine, Sahibzada Ajit Singh Nagar, India.

³University College of Medical Sciences, Department of Medicine, New Delhi, India.

⁴University College of Medical Sciences, Department of Community Medicine, New Delhi, India.

⁵University College of Medical Sciences, Department of Biochemistry, New Delhi, India.

⁶Maulana Azad Medical College, New Delhi, India.

Data de submissão: 12/08/2022.

Data de aprovação: 18/01/2023.

Data de publicação: 17/04/2023.

Correspondência para:

Alpana Raizada.
 E-mail: alpanaraizadakharya@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0117pt>

RESUMO

Introdução: Fragilidade e sua associação com DRC foram estabelecidas anteriormente. O presente estudo aprofundou esta associação, estudando distribuição da fragilidade entre grupos definidos por diferentes estágios da doença. Também identificou déficits de saúde associados e explorou sua associação com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e relação albumina/creatinina urinária (RAC). **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa transversal em 90 pacientes com DRC Estágios 1–4 não dependentes de diálise, recrutados em três grupos estratificados de 30 participantes cada, conforme estágio da doença. Avaliou-se fragilidade usando os critérios de fragilidade de Fried e registraram-se os déficits de saúde associados usando uma lista pré-determinada. A depressão foi verificada utilizando a escala de depressão de 4 pontos. **Resultados:** 21,1% dos participantes eram frágeis e 43,3% eram pré-frágeis. A proporção de fragilidade nos grupos de DRC A (Estágios 1 e 2), B (Estágio 3a), e C (Estágios 3b e 4) foi de 10%, 13,3%, 40% respectivamente. A associação de déficits de saúde, incluindo comorbidades, parâmetros físicos, estado mental, atividades diárias etc. com RAC, TFGe e estágios da DRC não foi estatisticamente significativa. Cerca de um em cada dois participantes frágeis estava depressivo comparados com 14% entre não frágeis. **Conclusão:** A distribuição enviesada de 21% dos indivíduos frágeis identificados em nosso estudo indica associação entre fragilidade e doença renal progressiva. Indivíduos frágeis apresentaram menor TFGe, maior RAC, eram mais propensos a depressão, tinham maior índice de déficits de saúde e desempenho inferior no Índice de Atividades da Vida Diária de Barthel e WHOQOL. A identificação precoce da depressão melhoraria o atendimento desses pacientes.

Descritores: Insuficiência Renal, Crônica; Fragilidade; Depressão; Taxa de Filtração Glomerular.

ABSTRACT

Introduction: Frailty and its association with chronic kidney disease (CKD) has been established previously. The present study examined this association further by studying the distribution of frailty among groups defined by different stages of the disease. It also identified associated health deficits and explored their association with estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine albumin creatinine ratio (UACR). **Methods:** A cross-sectional survey was conducted on 90 non-dialysis dependent CKD Stage 1–4 patients, recruited in three stratified groups of 30 participants each based on the stage of disease. Frailty was assessed using Fried's frailty criteria and associated health deficits were recorded using a pre-determined list. Depression was screened using a 4-point depression scale. **Results:** 21.1% of the participants were frail and 43.3% were pre-frail. The proportion of frailty in CKD groups A (Stages 1 and 2), B (Stage 3a), and C (Stages 3b and 4) was 10%, 13.3%, and 40%, respectively. The association of health deficits including co-morbidities, physical parameters, mental status, daily activities, etc. with UACR, eGFR, and CKD stages was not statistically significant. Nearly one in two frail participants was depressed compared with 14% among non-frail participants. **Conclusion:** The skewed distribution of 21% frail subjects identified in our study indicates an association between frailty and advancing kidney disease. Frail individuals had a lower eGFR, higher UACR, were more likely to be depressed, and had higher count of health deficits and poorer performance on Barthel Index of Activities of Daily Living and WHOQOL. Early identification of depression would improve care in these patients.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Frailty; Depression; Glomerular Filtration Rate.



INTRODUÇÃO

A fragilidade, uma síndrome biológica bem estabelecida de diminuição de reserva e resistência reduzida a estressores, resultante de declínios cumulativos em diversos sistemas fisiológicos, causa maior vulnerabilidade a desfechos adversos. Uma revisão sistemática revelou que a prevalência de fragilidade variou de 7% entre os habitantes da comunidade com doença renal crônica (DRC) (estágios 1–4) a 73% em uma coorte de pacientes em hemodiálise¹. Verificou-se que a incidência de fragilidade aumenta com a redução da taxa de filtração glomerular (TFG). A prevalência total de fragilidade em pacientes que sofrem de doença renal em estágio terminal submetidos a hemodiálise foi de 46%². Mais de 40% desses pacientes têm menos de 40 anos de idade e mais de três quartos têm mais de 60 anos. Indivíduos frágeis representam 42% dos que estão em hemodiálise regular³. Destes, 35% dos pacientes mais jovens e 50% dos mais idosos são frágeis.

A fragilidade foi reconhecida como um agregado de múltiplas pequenas lesões de nível molecular que podem ser genéticas, ambientais ou randômicas, e se manifestam ao longo do tempo como resiliência diminuída, adaptabilidade reduzida e homeostase prejudicada. A própria DRC é um estado de envelhecimento metabólico acelerado, associado à perda energético-proteica, anemia, inflamação crônica, acidose, distúrbios hormonais, estresse oxidativo, resistência à insulina, calcificação vascular, osteoporose e acúmulo de produtos finais da glicação avançada⁴. Sua associação provavelmente piora a lesão resultando em danos adicionais e acelerados. Devido a essa homeostase prejudicada, a fragilidade pode estar associada à perda de massa muscular e mortalidade, além de maior risco de quedas, declínio funcional, hospitalização e institucionalização.

Entre os participantes da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) com idades entre 20 e 81 anos, todos os estágios da DRC, incluindo microalbuminúria com função renal preservada (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] > 60 ml/min/1,73 m²), foram associados a probabilidades significativamente maiores de fragilidade em comparação com indivíduos sem DRC⁵. Constatou-se que o maior risco de hospitalização e óbito está associado à fragilidade em pacientes em diálise incidentes. Além disso, pacientes frágeis iniciam a diálise com uma TFGe mais elevada

em média, em comparação com pacientes não frágeis. Se a fragilidade fosse secundária à uremia, o início da diálise melhoraria a fragilidade em tais pacientes. A perda de massa muscular, que é central para a construção da fragilidade, leva a uma menor geração de creatinina com consequente superestimação da TFGe por equações baseadas em creatinina, levando a uma maior TFGe no início da diálise. Se a fragilidade nesses pacientes fosse secundária à uremia, ela melhoraria com o início da diálise. Entretanto, parece que a dependência em atividades da vida diária (AVD) aumenta após o início da diálise⁶.

Diversos estudos demonstraram que a fragilidade pode ser revertida ou atenuada por intervenções como exercícios físicos e reabilitação, suplementação nutricional, treino cognitivo, intervenção psicológica etc. Assim, a identificação de fragilidade em pacientes com DRC não dependentes de diálise (NDD) pode facilitar intervenções direcionadas que podem aumentar a vantagem de sobrevida e adiar o início da diálise precoce.

O presente estudo teve como objetivo examinar a associação entre DRC e fragilidade, avaliando a distribuição da fragilidade entre grupos definidos por diferentes estágios da doença. O estudo também teve como objetivo identificar comorbidades e déficits de saúde associados entre estes indivíduos e sua associação com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a relação albumina/creatinina urinária (RAC). Além disso, o estudo tentou determinar fatores de confusão previamente não identificados nesta relação.

MÉTODOS

Este estudo transversal incluiu noventa pacientes adultos entre 18–65 anos de idade que frequentaram o ambulatório, o departamento de internação e a Clínica de Nefrologia do Departamento de Medicina da UCMS e GTB Hospital, em Deli, com evidência de DRC entre os estágios 1 a 4, após terem apresentado um consentimento escrito e informado para participar. A DRC foi definida pela creatinina sérica com base na equação *CKD Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) como TFG estimada de <90ml/min/1,73 m² ou presença de albuminúria (relação albumina:creatinina urinária (RAC) isolada de >30mg/g)⁷. A RAC foi usada como um marcador para a função renal. A albumina urinária foi estimada por nefelometria e a creatinina urinária foi estimada pelo método de Jaffe⁸. A RAC foi calculada manualmente, encontrando a razão entre os dois valores.

Os indivíduos do estudo foram divididos em três grupos de trinta participantes cada, com base na TFGe:

- GRUPO A: DRC Estágio 1 + DRC Estágio 2
- GRUPO B: DRC Estágio 3a
- GRUPO C: DRC Estágio 3b + DRC Estágio 4

Os indivíduos foram avaliados quanto à fragilidade e DRC e foram registrados detalhes quanto às suas características clínicas e demográficas. Existem muitas definições operacionais de fragilidade que são geralmente baseadas em regras, como o modelo fenotípico amplamente utilizado, desenvolvido por Fried et al.⁹, no qual uma pessoa é classificada como frágil se três ou mais sintomas estiverem presentes. A contagem dos déficits e a soma do número de deficiências no modelo de déficit acumulado é outra forma de definir a fragilidade, como proposto por Searle et al.¹⁰ O modelo fenotípico e o modelo de déficit acumulado mostram uma considerável sobreposição e convergência estatística¹¹.

O fenótipo de *fragilidade* foi determinado usando os critérios de Fried et al.⁹. Foram considerados frágeis os participantes com três ou mais das seguintes características: fraqueza, lentidão, perda de peso involuntária de 4,5 Kg ou mais, exaustão e baixa atividade física. Além disso, os déficits de saúde foram avaliados por meio de uma lista pré-definida de comorbidades e déficits (Anexo A) com base em um método descrito por Searle et al.¹⁰ Os déficits abrangeram vários aspectos de saúde, incluindo comorbidades, composição familiar, parâmetros físicos, estado mental, perfil social, perfil psicológico, atividades diárias e queixas relacionadas à saúde. Além de DRC e hipertensão, polifarmácia, IMC, taquicardia, força de prensão, DM, hospitalização, tabagismo, problemas de visão e cefaleia foram os déficits mais comuns encontrados em nosso estudo.

Além disso, os participantes foram avaliados quanto à depressão por meio da escala de depressão de 4 pontos¹². Aqueles com uma pontuação de dois ou mais foram considerados depressivos. Foi realizado o teste *Timed Up and Go* e aqueles que levaram mais de 16 segundos para concluir o teste foram considerados reprovados¹³. Realizou-se o *Folstein Mini Mental State Examination* (MMSE) e a memória foi avaliada com uma pontuação total de 30. Aqueles com pontuação inferior a 24 (se alfabetizados) ou 13 (se analfabetos) foram considerados com deficiência cognitiva¹⁴. Foi administrado o instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde

(WHOQOL-BREF, por sua sigla em inglês) para avaliar a qualidade de vida dos participantes do estudo e obteve-se a pontuação transformada para cada domínio¹⁵. Uma pontuação mais elevada denota que a qualidade de vida é boa enquanto uma pontuação mais baixa denota que a qualidade de vida é ruim. O índice de atividades da vida diária de Barthel foi usado para avaliar a função física e a dependência. A pontuação varia de 0–99, e uma pontuação maior indica menor dependência. Foram coletadas amostras de sangue e urina para análise de microscopia de urina de rotina, hemoglobina, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa semiquantitativa, glicemia (jejum e pós-prandial), teste de função renal, teste de função hepática, perfil lipídico, relação albumina/creatinina urinária e TFGe.

Os dados foram analisados utilizando o software Stata (Versão 13, Stata Inc, EUA). A análise descritiva foi apresentada utilizando médias (desvios padrão) e proporções (frequência e porcentagens). A diferença na proporção de indivíduos frágeis foi comparada entre os diferentes grupos. Para estudar a diferença entre os grupos, conforme aplicável, foram utilizados a análise de variância unidirecional, o teste qui-quadrado (teste exato de Fisher, quando aplicável) e o teste t de Student. A associação entre o número de déficits de saúde e TFGe e RAC foi avaliada usando o coeficiente de correlação de Spearman. Após análise univariada, foram desenvolvidos modelos de regressão logística múltipla para explorar a relação entre fragilidade e doença renal e identificar fatores que podem prever fragilidade após o ajuste para doença renal crônica.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional para pesquisa em humanos em nossa instituição e os participantes foram inscritos somente após fornecerem um consentimento informado por escrito.

RESULTADOS

PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS

Um total de 90 participantes foram incluídos em três grupos (trinta cada), estratificados pelo estágio da DRC. A média de idade dos participantes foi de 49 anos ($\pm 12,4$). Havia 51 (56,7%) mulheres. O índice de massa corporal médio dos participantes foi de 22,8 kg/m² ($\pm 5,1$). De nossos sujeitos, 19 (21,1%) eram frágeis. Os parâmetros basais de todos os participantes dos três grupos são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PARTICIPANTES

Variável	Grupo A (N = 30)	Grupo B (N = 30)	Grupo C (N = 30)	Total (N = 90)	Significância
Idade (anos)	47,4 ± 13,4	51,6 ± 11,8	48,0 ± 12,0	49,0 ± 12,4	0,4
Masculino (%)	15 (50,0)	14 (46,67)	10 (33,33)	39 (43,33)	0,4
Casado (%)	26 (86,67)	23 (76,67)	26 (86,67)	75 (83,33)	0,03*
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 4,1	23,2 ± 4,7	22,9 ± 6,3	22,8 ± 5,1	0,8
PAS (mmHg)	135,6 ± 22,5	143,3 ± 20,1	137,6 ± 22,3	138,8 ± 21,6	0,4
PAD (mmHg)	81,3 ± 11,5	85,0 ± 14,4	84,9 ± 11,0	83,7 ± 12,4	0,4
teste <i>Timed Up and Go</i> (s)	10,7 ± 3,3	11 ± 5,1	11,3 ± 4,0	11,0 ± 4,2	0,9
MMSE	26,9 ± 4,0	26,5 ± 3,6	25,8 ± 3,4	26,4 ± 3,7	0,5
Pontuação AVD de Barthel (0–20)	19,8 ± 0,8	19,9 ± 0,5	19,1 ± 2,5	19,6 ± 1,6	0,1
Carga de comprimidos	8,8 ± 3,8	11,1 ± 3,3	12,2 ± 4,0	10,7 ± 3,9	0,002*
Quedas presentes (%)	5 (16,67)	5 (16,67)	4 (13,33)	14 (15,56)	0,9
Depressão	4 (13,33)	6 (20,00)	4 (13,33)	14 (15,56)	0,6
Hemoglobina	12,1 ± 2,3	11,7 ± 1,8	10,8 ± 1,7	11,5 ± 2,0	0,03*
Ureia sanguínea (mg/dL)	30,0 ± 9,9	39,9 ± 13,1	60,8 ± 21,1	43,5 ± 20,0	–
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,2	2,2 ± 0,5	1,5 ± 0,6	–
Proteína sérica (g/dL)	7,2 ± 1,1	7,1 ± 0,6	7,0 ± 0,8	7,1 ± 0,9	0,5
Colesterol sérico (mg/dL)	165,6 ± 52,7	164,1 ± 38,4	168,3 ± 99,7	166,0 ± 68,0	0,97
RAC (mg/g)	230,4 ± 316,6	193,2 ± 243,8	607,2 ± 1040,2	343,6 ± 663,3	–
TFGe (mL/min)	81,2 ± 16,6	50,7 ± 4,9	29,6 ± 8,0	53,8 ± 23,9	–
Frágil	3 (10,0)	4 (13,3)	12 (40,0)	19 (21,1)	<0,01*
Preensão manual fraca	7 (23,3)	7 (23,3)	16 (53,3)	30 (33,3)	0,02*
Velocidade de marcha lenta	3 (10,0)	4 (13,3)	7 (23,3)	14 (15,6)	0,3
Perda de peso	3 (10,0)	1 (03,3)	9 (30,0)	13 (14,4)	<0,01*
Exaustão	3 (10,0)	8 (26,7)	9 (30,0)	20 (22,2)	0,1
Baixa atividade	14 (46,7)	13 (43,3)	18 (60,0)	45 (50,0)	0,4
Contagem de déficits	4,5 (3; 7)	5 (4; 7)	4 (3; 9)	5 (3; 7)	0,96

Os dados são apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem), conforme aplicável. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; AVD: Atividades da Vida Diária; MMSE: *Mini Mental State Examination*; QV: Qualidade de Vida; RAC: Relação Albumina-Creatinina Urinária; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada. *p < 0,05.

FATORES QUE AFETAM A FRAGILIDADE

A análise univariada da distribuição de variáveis independentes com fragilidade indicou associações com depressão, desempenho no índice de AVD de Barthel e WHOQOL. Nove (47%) dos participantes frágeis estavam depressivos, enquanto apenas 11 (15,5%) dos que não eram frágeis apresentaram depressão. Indivíduos frágeis apresentaram um desempenho ruim nas AVD de Barthel (18,1 vs 20) e tiveram uma pontuação mais baixa na escala WHOQOL. Os indivíduos frágeis identificados de acordo com Fried et al.⁹ não foram distribuídos igualmente entre os grupos, a maioria deles – 12 (40%) – estavam no Grupo C (p < 0,01). A TFGe média foi significativamente menor em indivíduos

frágeis (44,2 + 26,8 mL) em comparação com aqueles que não eram frágeis (56,4 + 22,6 mL; p = 0,047). Ao mesmo tempo, a RAC urinária foi significativamente mais elevada em indivíduos frágeis (617,9 ± 1216) em comparação com aqueles que não eram frágeis (270,2 ± 392; p = 0,04). A análise univariada da fragilidade é apresentada em detalhes na Tabela 2.

Após ajuste para idade, sexo, depressão e deficiência cognitiva, constatou-se que os pacientes do Grupo C apresentavam 9 vezes mais probabilidade de fragilidade em comparação com aqueles do Grupo A (OR, 8,9; p = 0,009) na análise de regressão logística multivariada. Os depressivos tinham 6 vezes mais probabilidade de serem frágeis após o ajuste (OR: 6,3; p = 0,005). Os resultados das análises de regressão logística são apresentados na Tabela 3.

TABELA 2 COMPARAÇÃO ENTRE PARTICIPANTES FRÁGEIS (FENÓTIPO DE FRIED) E NÃO FRÁGEIS

Variável	Não-frágil (n = 71)	Frágil (n = 19)	Total (n = 90)	Valor de p
Idade (anos)	48,2 ± 12,9	52,2 ± 10,0	49,0 ± 12,4	0,2
Sexo masculino (n, %)	29 (40,85)	10 (52,63)	39 (43,33)	0,357
Casado (n, %)	59 (83,10)	16 (84,21)	75 (83,33)	0,633
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 4,6	23,2 ± 6,6	22,8 ± 5,1	0,7
PAS (mmHg)	138,3 ± 20,6	141,0 ± 25,5	138,8 ± 21,6	0,6
PAD (mmHg)	83,6 ± 12,3	84,2 ± 12,8	83,7 ± 12,4	0,9
teste <i>Timed Up and Go</i> (s)	10,1 ± 2,1	14,2 ± 7,3	11,0 ± 4,2	<0,001*
Pontuação AVD de Barthel (0–20)	20,0 ± 0,0	18,1 ± 3,1	19,6 ± 1,6	<0,001*
MMSE	26,6 ± 3,8	25,5 ± 3,2	26,4 ± 3,7	0,2
Carga de comprimidos	10,4 ± 3,9	11,6 ± 4,0	10,7 ± 3,9	0,3
Histórico de quedas (n, %)	9 (12,68)	5 (26,32)	14 (15,56)	0,145
Depressivo (n, %)	10 (14,29)	9 (45,00)	19 (21,11)	0,003*
WHOQOL-BREF				
Domínio físico	64,5	45,3	60,4 ± 18,0	<0,001*
Domínio psicológico	62,1	53,1	60,2 ± 9,3	<0,001*
Domínio social	68,0	60,5	66,4 ± 14,5	0,046*
Domínio ambiental	64,7	54,3	62,5 ± 14,5	0,005*
Hemoglobina (g/dL)	11,6 ± 2,0	11,2 ± 1,9	11,5 ± 2,0	0,4
Ureia sanguínea (mg/dL)	42,1 ± 19,7	48,9 ± 20,7	43,5 ± 20,0	0,2
Creatinina sérica (mg/dL)	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,01*
Proteína sérica (g/dL)	7,2 ± 0,8	6,9 ± 1,0	7,1 ± 0,9	0,3
Colesterol sérico (mg/dL)	163,0 ± 45,2	177,3 ± 121,4	166,0 ± 68,0	0,4
RAC (mg/g)	270,2 ± 391,9	617,9 ± 1215,6	343,6 ± 663,3	0,04*
TFGe (mL/min/1,73m ²)	56,4 ± 22,6	44,2 ± 26,8	53,8 ± 23,9	0,05*
Contagem de déficits	4 (3; 6)	7 (6; 16)	5 (3; 7)	<0,001*

Os dados são apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem), conforme aplicável. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; AVD Atividades da Vida Diária; MMSE: *Mini Mental State Examination*; QV: Qualidade de Vida; RAC: Relação Albumina-Creatinina Urinária; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada. *p < 0,05.

TABELA 3 ODDS RATIOS BRUTO E AJUSTADO PARA FRAGILIDADE EM ANÁLISES DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Variável	OR Bruto (IC 95%)	OR Ajustado (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,03 (0,98–1,08)	1,00 (0,94–1,06)	0,9
Sexo	1,61 (0,58–4,45)	4,30 (0,94–19,65)	0,06
Depressão	4,91 (1,62–14,84)	6,30 (1,72–23,10)	0,005
Deficiência cognitiva	0,92 (0,81–1,05)	0,85 (0,71–1,03)	0,09
DRC Grupo A (categoria de referência)	1	1	
DRC Grupo B	1,38 (0,28–6,80)	1,47 (0,23–9,21)	0,7
DRC Grupo C	6,00 (1,48–24,30)	8,91 (1,74–45,66)	0,009

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confiança, DRC: Doença Renal Crônica.

ÍNDICE DE DÉFICIT DE SAÚDE E FRAGILIDADE NA DRC

Observou-se um índice mediano de cinco déficits (IIQ; 3,7) em nossos sujeitos de estudo. O índice

máximo de déficits foi de 24. Um histograma de contagem de déficits é mostrado na Figura 1.

A contagem mediana de déficits foi 7 (IIQ, 6, 16) naqueles identificados como frágeis pelo índice

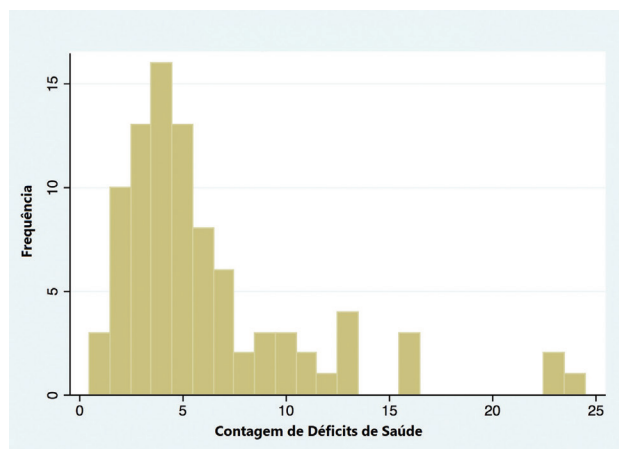


Figura 1. Contagens de déficit de saúde nos participantes.

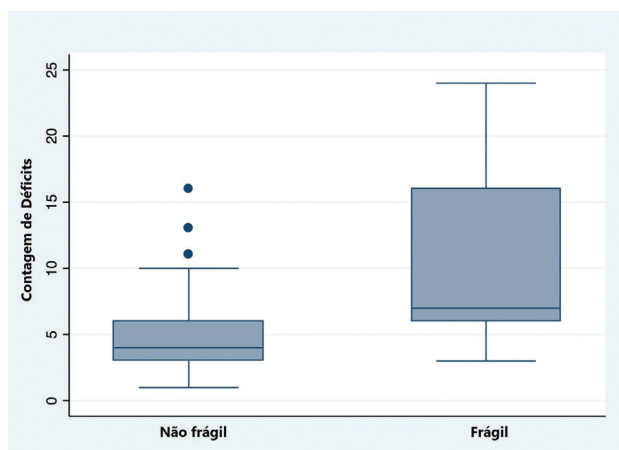


Figura 2. Contagens de déficit de saúde por estado de fragilidade. A mediana das contagens foi significativamente diferente entre participantes frágeis e não frágeis (exato de Fisher; $p < 0,001$).

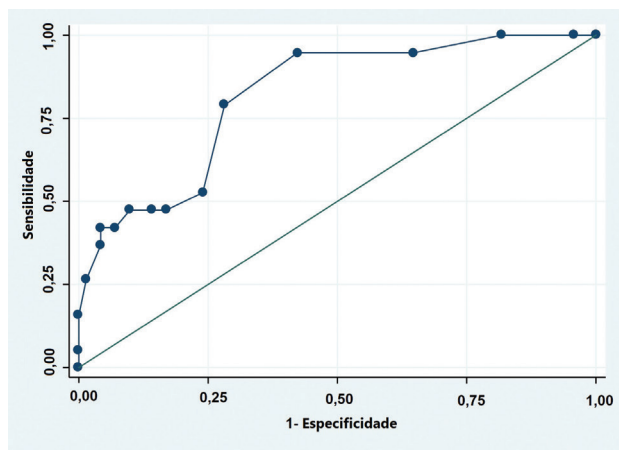


Figura 3. Curva de características do operador receptor para fragilidade e contagem de déficit. Área sob a curva (AUC) = 0,8 (IC95%: 0,7; 0,9). Uma contagem superior a 6 foi capaz de classificar indivíduos frágeis com sensibilidade de 0,79 e especificidade de 0,72.

fenotípico de Fried et al.⁹ e 4 (IIQ, 3, 6) naqueles classificados como não frágeis. As contagens medianas foram significativamente diferentes entre os

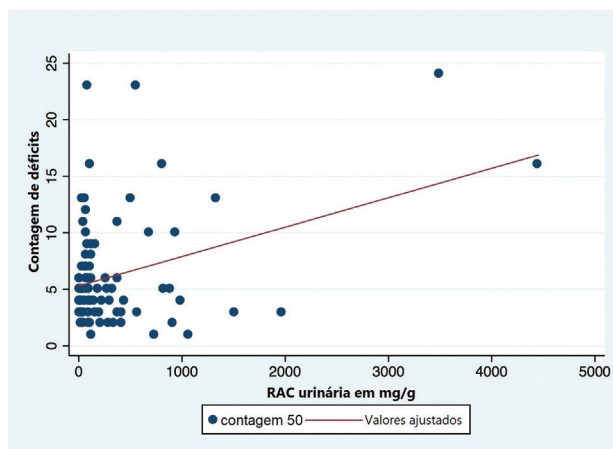


Figura 4. Contagens de déficit de saúde e RAC urinário. O gráfico de dispersão mostra valores discrepantes. RAC urinário: relação albumina/creatinina urinária (mg/g).

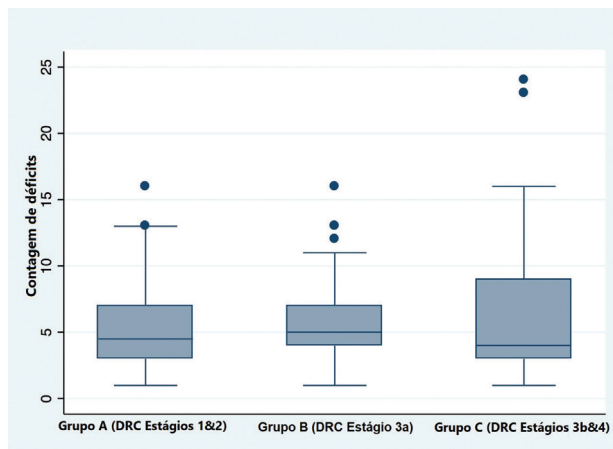


Figura 5. Contagens de déficit de saúde por grupos de estudo de DRC-NDD. A mediana da contagem do déficit não foi significativamente diferente entre os grupos definidos pelo estágio de DRC. DRC NDD: Doença renal crônica não dependente de diálise; GRUPO A: DRC Estágio 1 + DRC Estágio 2; GRUPO B: DRC Estágio 3a; GRUPO C: DRC Estágio 3b + DRC Estágio 4.

participantes frágeis e não frágeis (exato de Fisher; $p = <0,001$). Um boxplot de contagem de déficit em indivíduos frágeis e não frágeis é apresentado na Figura 2. Uma análise da curva característica de operação do receptor revelou uma área sob a curva (AUC) de 0,8 (IC 95%: 0,7; 0,9). Uma contagem maior que 6 foi capaz de caracterizar indivíduos frágeis com uma sensibilidade de 0,79 e especificidade de 0,72. O gráfico ROC é apresentado na Figura 3.

A contagem mediana de déficit não foi significativamente diferente entre os grupos definidos pelo estágio da DRC. A contagem de déficits mostrou uma correlação significativa com a RAC ($r = 0,4$; $p \leq 0,001$) mas não com a TFGe ($p = 0,4$). No entanto, a associação entre RAC e contagem de déficits pode

ser enviesada devido à presença de valores anormais, como mostrado na Figura 4. Um boxplot de contagem de déficits é apresentado na Figura 5.

DISCUSSÃO

Dos 90 participantes incluídos em nosso estudo, 19 foram identificados como frágeis utilizando o índice fenotípico de Fried. Destes, três (10%) estavam no grupo A, quatro (13,3%) no grupo B e doze (40%) no grupo C, indicando uma associação entre fragilidade e doença renal em progresso. A TFG estimada média foi menor (44,2 mL) e a RAC foi maior (617,9) em indivíduos frágeis em comparação com aqueles que não eram frágeis (56,4 mL e 280,2, respectivamente). Os indivíduos frágeis eram mais propensos a depressão, apresentaram maior contagem de déficits de saúde, desempenho inferior no índice de AVD de Barthel e pontuações mais baixas no WHOQOL.

FRAGILIDADE E DRC

A ocorrência de fragilidade conforme definida pelos critérios de Fried, foi de 21,1% em nosso estudo. Mansur et al.¹⁶, no Brasil, realizaram um estudo com 61 pacientes com DRC de estágios 3–5 pré-dialíticos e descobriram uma prevalência de fragilidade de 42,6%. Lee et al.¹⁷ em 2014 na Coreia recrutaram 168 indivíduos com DRC de estágios 2–4 e constataram uma prevalência de fragilidade de 37,5%. Estes estudos mostraram uma maior prevalência de fragilidade, que pode ser devida a vários fatores. Em primeiro lugar, a média de idade dos participantes em nosso estudo foi de 49 anos, em comparação com 60,5 anos no estudo brasileiro e 62,5 anos para mulheres e 67,8 anos para homens no estudo coreano. Em segundo lugar, nenhum desses estudos incluiu indivíduos com DRC estágio 1 e ambos incluíram mais pacientes com estágios mais avançados da DRC. Além disso, a comparação entre diversos estudos pode não ser apropriada devido aos diferentes critérios de fragilidade utilizados e às características variáveis das populações estudadas.

FRAGILIDADE E DÉFICITS DE SAÚDE

Foi encontrada em nosso estudo uma associação significativa entre fragilidade e déficits de saúde. Hubbard et al.¹⁸ investigaram se a DRC pode ser estudada usando o índice de fragilidade e encontraram uma boa correlação entre DRC e o fenótipo de fragilidade modificado. Drost et al.¹⁹ em 2013, na Holanda, estudaram 95 pacientes com doença renal

em estágio terminal (DRET) e descobriram que definições mais amplas como índice de fragilidade fornecem maior prevalência em comparação com uma avaliação física.

DÉFICITS DE SAÚDE, TFG E RAC

Nosso estudo não encontrou associação significativa entre déficits de saúde e TFG e RAC. É possível que a pequena diferença nos déficits médios que observamos não tenha alcançado significância estatística devido ao pequeno tamanho da amostra. Além disso, os déficits foram avaliados com o mesmo peso, subestimando assim alguns parâmetros e superestimando outros, o que pode ter enfraquecido a associação entre a contagem de déficits e TFG e RAC. De maneira similar ao nosso estudo, Mansur et al.¹⁶ e Drost et al.¹⁹ também não encontraram nenhuma associação entre fragilidade e TFG em seus estudos. Loaiza-Félix et al.²⁰ em 2012-13 no México compararam um grupo de 35 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com fragilidade a um grupo controle de 35 pacientes frágeis sem diabetes. Eles não encontraram nenhuma associação de proteinúria com fragilidade em pacientes com nefropatia diabética.

COMPONENTES DE FRAGILIDADE

Baixa atividade física foi o déficit mais comum presente em 50% dos participantes, seguido de fraqueza, que esteve presente em 32,2% dos participantes. Roshanravan et al.²¹ constataram a inatividade (35,1%), exaustão (31,8%) e lentidão (25,9%) como os componentes de fragilidade mais comuns. Delgado et al.²² estudaram 812 participantes do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* e constataram que os componentes de fragilidade mais comuns foram baixa atividade física (47%) e má função física (23%). O fenótipo de fragilidade de Fried, uma construção com base em questões de componentes individuais, pode ser complexo de interpretar em diferentes contextos culturais e deve ser visto em uma perspectiva apropriada.

Foi observado anteriormente que a perda de massa muscular é fundamental para o desenvolvimento da síndrome da fragilidade. Na DRC, a força de prensão manual tem sido recomendada como uma medida substituta do estado proteico-energético e do estado funcional²³. A pesquisa atual também encontrou uma associação significativa entre gravidade da DRC e força de prensão manual. Enquanto a proporção de indivíduos com força de prensão manual fraca foi de

23,3% no Grupo A e no Grupo B da DRC, foi mais que o dobro (53,3%) no Grupo C de pacientes que apresentaram maior gravidade de DRC.

DEPRESSÃO, ENVELHECIMENTO FUNCIONAL, QUALIDADE DE VIDA E FRAGILIDADE NA DRC

Relatamos uma associação entre depressão, QV, AVD e fragilidade. Bautovich et al.²⁴ revisaram a prevalência, patogênese, associações e manejo da depressão na DRC e relataram uma prevalência de quase 20%. John Sy et al.²⁵ observaram uma associação significativa entre sintomas depressivos e fragilidade no início do estudo em uma coorte de diálise, que foi semelhante ao que foi observado na população não-dialítica (OR 2,64; IC 95% 1,59–4,37 na meta-análise). Eles relataram que tanto a fragilidade quanto os sintomas depressivos estavam independentemente associados a maior mortalidade em comparação aos pacientes que não eram frágeis e não apresentavam sintomas depressivos²⁶.

Os autores observaram ainda uma associação entre fragilidade e atividades da vida diária. No Estudo de Saúde Cardiovascular, 12% dos indivíduos com doença renal apresentaram deficiência em atividades da vida diária, em comparação com 7% daqueles sem DRC^{27,28}. No estudo NHANES, 17% dos adultos acima de 65 anos sem DRC relataram dificuldades com AVD e 23% relataram dificuldades com AVD instrumentais. As porcentagens correspondentes para aqueles com TFGe abaixo de 60 ml/min/1,73 m² foram de 25% e 36% respectivamente⁵. Uma associação significativa de fragilidade com todos os quatro domínios do WHOQOL foi encontrada, com o domínio físico apresentando a relação mais forte. Barros et al.²⁹ utilizaram o WHOQOL-BREF para avaliar a QV em 104 pacientes adultos com DRET e descobriram que o domínio físico foi o fator mais significativo que influenciou a QV. Mansur et al.¹⁶ avaliaram a QV em pacientes brasileiros com DRC NDD usando o SF-36. Eles observaram que a fragilidade se correlacionou com todos os domínios da QV, exceto o domínio social. Lee et al avaliaram a QV em pacientes coreanos com DRC NDD usando o SF-36 versão 2 e descobriram que a fragilidade afetava tanto a QV física quanto a mental em pacientes com DRC NDD.

Uma proporção maior de nossos participantes era funcionalmente ativa, tendo sido recrutada de uma clínica ambulatorial, o que requer um mínimo de capacidade para ir ao hospital.

PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Os déficits de saúde utilizados em nosso estudo foram desenhados especificamente para uma população indiana. A associação de TFGe e RAC com déficits de saúde não foi estudada anteriormente. Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo explorando o papel da depressão na relação entre fragilidade e DRC. Nosso estudo não incluiu pacientes que recebem diálise regular devido a doença renal avançada e em estágio final e, portanto, não é representativo de todo o espectro da DRC. Seria interessante estudar a progressão da fragilidade com o avanço da doença renal. Nosso estudo inclui igual número de casos nos três grupos definidos pelo estágio da DRC. Esta igualdade não é representativa da prevalência da DRC na comunidade. Além disso, vários parâmetros e seus pontos de corte, como o fenótipo de fragilidade de Fried, foram adotados a partir de definições internacionais pois não há estudos normativos da Índia disponíveis, mas estes podem não ser representativos de nossa população.

CONCLUSÃO

Até 21% dos participantes de nosso estudo foram considerados frágeis, entre um total de 90 participantes com DRC. Eles foram distribuídos de forma desigual com um enviesamento indicando uma associação entre fragilidade e doença renal em evolução. Indivíduos frágeis apresentaram uma TFGe mais baixa, RAC mais elevada, estavam mais propensos à depressão, apresentaram um maior número de déficits de saúde e desempenho inferior nas AVD de Barthel e no WHOQOL.

O número de indivíduos frágeis aumenta em estágios mais avançados da DRC, e existem associações com depressão e pior qualidade de vida. A identificação precoce de fragilidade em pacientes com DRC e uma triagem ativa adicional para depressão permitiriam uma tomada de decisão informada e a utilização ideal de recursos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AR, AG, LB, AA, RS e RK: conceptualização. LB e AG: curadoria de dados. AR, AG, LB, AA, RS e RK: metodologia. AR, AG, LB, AA e RS: administração do projeto. LB: redação – rascunho original. LB, AR, AG, AA, RS, RK, RW e RG: redação – revisão & edição. AR, AG, RS, RW e RG: análise formal. AG, AR, AA, RS e RK: investigação. AG, AR, AA, RS e

RK: supervisão. AR, AG, AA e RK: validação. AG, AR, AA, RS e RK: visualização. AG: software.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para este artigo:

Anexo A

REFERÊNCIAS

- Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:135–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.007>. PubMed PMID: 27810661.
- Lee H, Son Y. Prevalence and associated factors of frailty and mortality in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3471. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18073471>. PubMed PMID: 33801577.
- Musso CG, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1801–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1112-z>. PubMed PMID: 26411428.
- Lam M, Jassal SV. The concept of frailty in geriatric chronic kidney disease (CKD) patients. *Blood Purif.* 2015;39(1–3):50–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000368952>. PubMed PMID: 25661193.
- Wilhelm-Leen ER, Hall YNK, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the third national health and nutrition evaluation survey. *Am J Med.* 2009;122(7):664–671.e2. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.026>. PubMed PMID: 19559169.
- Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1071–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3020>. PubMed PMID: 22733312.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. PubMed PMID: 19414839.
- Ahmed N. *Clinical Biochemistry.* Oxford: Oxford University Press. 2011
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146–57. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>. PubMed PMID: 11253156.
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8(1):24. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>. PubMed PMID: 18826625.
- Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(5):830–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02225.x>. PubMed PMID: 19453306.
- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(10):858–65. doi: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199910\)14:10<858::AID-GPS35>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199910)14:10<858::AID-GPS35>3.0.CO;2-8). PubMed PMID: 10521885.
- Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(4):441–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gls190>. PubMed PMID: 22987796.
- Rowland JT, Basic D, Storey JE, Conforti DA. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) and the Folstein MMSE in a multicultural cohort of elderly persons. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(1):111–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610205003133>. PubMed PMID: 16466591.
- World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996 [Internet]. 1996 [citado 2023 Jan 2]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529>.
- Mansur HN, Colugnati FA, Grincenkov FRDS, 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;12(1):27. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-12-27>. PubMed PMID: 24580960.
- Lee SJ, Son H, Shin SK. Influence of frailty on health-related quality of life in pre-dialysis patients with chronic kidney disease in Korea: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13(1):70. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-015-0270-0>. PubMed PMID: 26021987.
- Hubbard RE, Peel NM, Smith M, Dawson B, Lambert Z, Bak M, et al. Feasibility and construct validity of a Frailty index for patients with chronic kidney disease. *Australas J Ageing.* 2015;34(3):E9–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajag.12231>. PubMed PMID: 26337415.
- Drost D, Kalf A, Vogtlander N, van Munster BC. High prevalence of frailty in end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(8):1357–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-016-1306-z>. PubMed PMID: 27165401.
- Loaiza-Félix J, Huerta-Ramírez S, Elizalde CI. Proteinuria in patients with diabetic nephropathy and its association to fragility syndrome. *Med Int Mex.* 2015;31:233–40.
- Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, de Boer IH, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):912–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.05.017>. PubMed PMID: 22770927.
- Delgado C, Grimes BA, Glidden DV, Shlipak M, Sarnak MJ, Johansen KL. Association of Frailty based on self-reported physical function with directly measured kidney function and mortality. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):203. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0202-6>. PubMed PMID: 26645070.
- Wilkinson TJ, Gabrys I, Lightfoot CJ, Lambert K, Baker LA, Billany RE, et al. A systematic review of handgrip strength measurement in clinical and epidemiological studies of kidney disease: toward a standardized approach. *J Ren Nutr.* 2022;32(4):371–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2021.06.005>. PubMed PMID: 34294555.
- Bautovich A, Katz I, Smith M, Loo CK, Harvey SB. Depression and chronic kidney disease: a review for clinicians. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(6):530–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414528589>. PubMed PMID: 24658294.
- Sy J, McCulloch CE, Johansen KL. Depressive symptoms, frailty, and mortality among dialysis patients. *Hemodial Int.* 2019;23(2):239–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12747>. PubMed PMID: 30821900.
- Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;36:78–87. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.005>. PubMed PMID: 28366616.

27. Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M. Aging and chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69A(3):315–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glt109>. PubMed PMID: 23913934.
28. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):861–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.049>. PubMed PMID: 15112177.
29. Barros A, Costa BE, Mottin CC, d'Avila DO. Depression, quality of life, and body composition in patients with end-stage renal disease: a cohort study. *Br J Psychiatry*. 2016;38(4):301–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1681>. PubMed PMID: 26870913.