

## Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise

Prevalence of frailty in patients in chronic kidney disease on conservative treatment and on dialysis

### Autores

Henrique Novais Mansur<sup>1</sup>  
Vinícius de Oliveira  
Damasceno<sup>1</sup>  
Marcus Gomes Bastos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Salgado de Oliveira.

<sup>2</sup>Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN); Fundação IMEPEN.

Data de submissão: 09/11/2011  
Data de aprovação: 16/01/2012

### Correspondência para:

Henrique Novais Mansur  
Rua Wolfgang Amadeus  
Mozart, 131  
Cond. São Lucas I –  
São Pedro  
Juiz de Fora – MG – Brasil  
CEP 36036-631  
E-mail: hnmansur@gmail.com

Suporte financeiro:  
Fundação Instituto Mineiro  
de Estudos e Pesquisas  
em Nefrologia - Fundação  
IMEPEN

O referido estudo foi realizado na Fundação Instituto Mineiro de Ensino, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Introdução:** Fragilidade é um estado de vulnerabilidade fisiológica do paciente que se associa ao maior número de hospitalização e óbito. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de fragilidade e os fatores a ela associados em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador (TC), hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP). **Métodos:** A fragilidade foi avaliada em 146 pacientes (86 em TC, 37 em HD e 23 em DP) e caracterizada como fraqueza muscular e exaustão – pelos domínios do aspecto físico e da vitalidade, respectivamente, avaliados pelo questionário SF-36 de qualidade de vida; como inatividade física caso a resposta fosse “nunca” ou “quase nunca” – quando questionado sobre a prática de atividade física; e como perda de peso não intencional ( $\geq 4,5$  kg por ano). Os pacientes foram divididos em três grupos: não frágeis (NF), pré-frágeis (PF) e frágeis (F). As variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram extraídas dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** A fragilidade foi caracterizada em 36% dos pacientes em TC, 37,8% em HD e 47,8% em DP. Foi diagnosticada em 36,8% dos pacientes com idade entre 20 e 40 anos e 40,3% daqueles entre 41 e 60 anos. A fragilidade associou-se significativamente ao uso de vitamina D ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.03$ ), hemoglobina ( $r = -0.14$ ;  $p = -0.02$ ) e paratormônio intacto ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.03$ ). **Conclusões:** A fragilidade é frequente entre os pacientes com DRC em tratamento conservador e dialítico, mesmo naqueles não idosos. Nos pacientes estudados, o fenótipo de fragilidade se associou com o não uso de vitamina D, menores níveis séricos de hemoglobina e níveis mais elevados de paratormônio.

**Palavras-chave:** Diálise Renal. Diálise peritoneal. Insuficiência renal crônica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Frailty is a physiological vulnerability status of the patient which is associated with the increased number of hospitalization and death. **Objectives:** To evaluate the prevalence of frailty and its associated factors in patients with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment (CT), hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). **Methods:** Frailty was assessed in 146 patients (86 CT, 37 HD and 23 PD) and characterized as muscle weakness and exhaustion – by the physical aspect and vitality domains, respectively, evaluated in the SF-36 quality of life instrument; physical inactivity – if he or she answered “never” or “hardly ever” when asked about physical activity; and as unintentional weight loss ( $\geq 4.5$  kg per year). Patients were divided into three groups: non-fragile (NF), pre-fragile (PF) and fragile (F). The demographic, clinical and laboratory data were extracted from patient charts. **Results:** Frailty was diagnosed in 36% of patients on CT, 37.8% in HD and 47.8% in PD. It was characterized in 36.8% of patients aged between 20 and 40 years and 40.3% of those between 41 and 60 years. Frailty was significantly associated with the use of vitamin D ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.03$ ), hemoglobin ( $r = -0.14$ ;  $p = -0.02$ ) and intact parathyroid hormone ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.03$ ). **Conclusions:** Frailty is common among patients with CKD on conservative treatment and dialysis, even in those who are not elderly. In the patients studied, the phenotype of frailty was associated with no usage of vitamin D, lower serum levels of hemoglobin and higher levels of parathyroid hormone.

**Keywords:** Renal dialysis. Peritoneal dialysis. Renal insufficiency, chronic.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) já é considerada um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade em todo o mundo.<sup>1</sup> Uma grande dificuldade no manejo da DRC deve-se ao seu curso, geralmente silencioso, nos estágios iniciais da doença, o que dificulta seu diagnóstico precoce. Outro aspecto relevante é a complexidade das alterações decorrentes da diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) que determina complicações, propicia as comorbidades (principalmente as cardiovasculares), aumenta a mortalidade precoce e a falência funcional renal. Os pacientes com DRC também apresentam redução da qualidade de vida e da cognição, diminuição da atividade física, perda da massa muscular e alta prevalência de sintomas como fadiga, náuseas e anorexia.<sup>2,3</sup> Com o início da terapia dialítica, é frequente observar piora do *status* funcional do paciente, condição que se associa com risco aumentado de hospitalização e óbito.<sup>4,5</sup> Contudo, até o momento, poucos estudos têm explorado a capacidade funcional do paciente no contexto da DRC.

A fragilidade é um estado clínico de vulnerabilidade, comum aos idosos, que prejudica a capacidade de o organismo responder aos agentes estressores, reduzindo as reservas fisiológicas e prejudicando a habilidade do organismo em manter a homeostase.<sup>6</sup> Caracteriza-se pela perda de peso, de força e de equilíbrio, além de exaustão, de baixa capacidade de exercício e de velocidade de caminhada. Essas alterações aumentam o risco de incapacidade, institucionalização e hospitalização.<sup>7</sup>

A ocorrência frequente de anemia, inflamação, dislipidemia, distúrbio do metabolismo ósseo e mineral, acidose metabólica, desnutrição, disfunção muscular e doenças cardiovasculares, frequentes nos pacientes com DRC, são manifestações clínicas que favorecem a ocorrência do “fenótipo de fragilidade”.<sup>8</sup> Por exemplo, numa análise em 5.888 participantes adultos não institucionalizados e com idade  $\geq 65$  anos, a prevalência de fragilidade foi maior nos portadores de DRC (15%) do que nos indivíduos sem a doença (6%).<sup>8</sup> Entre os pacientes em tratamento dialítico, a prevalência de fragilidade chega a atingir um total de 67,7%, e a síndrome frágil foi também caracterizada em portadores de DRC não idosos. Comparados aos pacientes não frágeis, aqueles submetidos à diálise e com o fenótipo de fragilidade apresentam maior risco de óbito e hospitalização.<sup>9</sup> O construto de fragilidade pode ser observado em todos os estágios da DRC. É conhecido que ser portador de doença renal aumenta

muito as chances de fragilidade quando comparamos os indivíduos com função renal normal ou portadores de outras doenças crônicas (por exemplo, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer e artrite reumatoide).<sup>10</sup>

A alta prevalência de fragilidade e a associação com desfechos adversos justificam a investigação em pacientes com DRC, objetivando a preservação da autonomia, da qualidade de vida e da diminuição da mortalidade. O objetivo do nosso estudo foi avaliar a prevalência de fragilidade e seus fatores associados em pacientes com DRC em tratamento conservador e dialítico.

## MÉTODOS

### PACIENTES

Foram estudados 146 pacientes, 86 em tratamento conservador (TC), 37 em hemodiálise (HD) e 23 em diálise peritoneal (DP) do Programa de DRC do Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia – NIEPEN da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram incluídos todos os pacientes que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa, e não incluídos aqueles previamente transplantados, com amputações de membro inferior ou com grande dificuldade de compreensão das questões da entrevista.

O tratamento hemodialítico era realizado três vezes por semana, por quatro horas, por meio de fístula artério-venosa. Todos os pacientes em DP eram tratados com máquina cicladora. Os pacientes em TC apresentavam DRC nos estágios 2 a 5.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário de Juiz de Fora.

### DIAGNÓSTICO DE FRAGILIDADE

O diagnóstico da síndrome da fragilidade baseou-se na proposta de Johansen *et al.*<sup>9</sup> e foi realizado mediante entrevista presencial ou contato telefônico. Os pacientes com pontuação zero foram considerados não frágeis (NF); com 1 ou 2 pontos, pré-frágeis (PF); e 3 ou mais critérios, frágeis (F) (Tabela 1).

### DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os dados relativos a idade, sexo, fenótipo negro e não negro, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), etiologia da DRC e comorbidades, medicamentos em uso (colecalférol, calcitriol, agente estimulador da eritropoiese ou AEE, sacarato de hidróxido de ferro), dados laboratoriais (creatinina sérica, hemoglobina, albumina, cálcio, fósforo, PTH molécula intacta – PTH-i, hormônio estimulador da

**Tabela 1** DEFINIÇÃO DE FRAGILIDADE<sup>9</sup>

Componentes do fenótipo de fragilidade	Método de avaliação
Fraqueza muscular*	< 75 pontos no domínio Aspecto Físico do SF-36 <sup>8</sup>
Exaustão**	< 55 pontos no domínio Vitalidade do SF-36 <sup>8</sup>
Inatividade física**	Resposta "quase nunca ou nunca" à pergunta: "Com qual frequência você pratica atividade física no seu tempo livre?"
Perda de peso não intencional <sup>†</sup>	Redução de mais de 4,5 kg no último ano

\*A ocorrência de fraqueza muscular corresponde a dois pontos e os componentes \*\*exaustão, \*\*inatividade física e \*\*Perda de peso não intencional equivalem a um ponto cada.

<sup>8</sup>Medical Outcomes Study 36-item-short-form health survey.

tireóide ultrasensível - TSH-us) e o Kt/V dos pacientes em tratamento hemodialítico foram obtidos dos prontuários dos participantes quando da avaliação da fragilidade. A TFG foi estimada a partir da creatinina sérica por meio da fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>11</sup>, e a DRC, estagiada segundo o critério do K/DOQI da *National Kidney Foundation* americana.<sup>12</sup>

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características dos pacientes, incluindo dados demográficos, clínicos e laboratoriais, são apresentadas como média ± DP ou número de observações (porcentagem do total) para as variáveis normais e em mediana para as variáveis não normais por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os grupos foi realizada por ANOVA *one-way* com análise *post hoc* de Tukey.

Foi realizado o teste qui-quadrado para identificar as variáveis categóricas associadas estatisticamente com a fragilidade e a correlação de postos Tau b de Kendall para medir a associação entre variáveis identificadas e o construto fragilidade.

O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados pelo *software* SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

#### RESULTADOS

Como demonstrado na Tabela 2, as características dos pacientes que compuseram os grupos de tratamento não foram diferentes quanto a idade, sexo e raça. A prevalência de fragilidade foi ligeiramente inferior entre as mulheres e nos indivíduos de fenótipo negro. Porém, o IMC entre os grupos foi diferente, sendo o grupo HD o único que apresentou índices normais.

Não houve diferença entre os grupos quanto à etiologia da DRC, à ocorrência de comorbidades e

ao uso de AEE. O tratamento com vitamina D nas formas ativa e não ativa foi diferente entre os grupos, assim como os níveis laboratoriais de creatinina, albumina, hemoglobina, cálcio, fósforo, PTH-i e TSH-us (Tabela 2).

A Figura 1 mostra que o fenótipo de fragilidade foi diagnosticado em 38,4% dos pacientes com DRC, e a prevalência não foi diferente se os pacientes estavam em TC (36%), HD (37,8) ou DP (47,8%) ( $p > 0,05$ ). Também pudemos observar que a síndrome frágil foi diagnosticada em pacientes não idosos em todas as modalidades de tratamento.

A presença de um estado pré-frágil, ou seja, a ocorrência de uma ou duas variáveis da síndrome frágil foi observada em 39,7% dos pacientes e também não se mostrou estatisticamente diferente entre os pacientes em TC (39,5%), HD (40,5%) e DP (39,1%) (dados não apresentados).

A frequência das anormalidades que compõem o fenótipo da fragilidade é apresentada na Tabela 3. Entre os componentes da síndrome frágil, a inatividade física ( $p = 0,003$ ) e a perda não intencional de peso ( $p = 0,000$ ) foram as variáveis com frequências estatisticamente diferentes entre os grupos de tratamento.

A Tabela 4 mostra as características demográficas, clínicas e laboratoriais que se associaram com a ocorrência da síndrome frágil. A fragilidade se correlaciona negativamente com o não uso de vitamina D e o nível sanguíneo de hemoglobina e positivamente com o nível sérico de PTH-i.

#### DISCUSSÃO

O fenótipo de fragilidade tem sido associado a desfechos adversos entre os indivíduos idosos na população geral, mas a prevalência e o significado da sua ocorrência entre os pacientes com DRC ainda são pouco estudados.

**Tabela 2** DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Variáveis	Total (n = 146)	Pred (n = 86)	HD (n = 37)	DP (n = 23)	p
Idade (anos)	57,7 ± 13,1	59,9 ± 12,5	55,3 ± 11,9	53,5 ± 15,7	NS
Sexo feminino, n(%)	72 (49,3)	37 (43)	20 (54,1)	15 (65,2)	NS
Fenótipo negro, n(%)	56 (38,4)	49 (57)	20 (54,1)	6 (26,1)	NS
IMC <sup>e</sup> (kg/m <sup>2</sup> ), média ± DP	25,9 ± 5,0	27,3 ± 4,8	23,2 ± 3,9	25 ± 5,2	0
Tabagismo, n (%)	16 (11)	12 (14)	4 (10,8)	0 (0)	NS
Estágio da DRC, n (%)					0,000*
2	3 (2,1)	3 (3,5)	0 (0)	0 (0)	
3	37 (25,3)	37 (43)	0 (0)	0 (0)	
4	35 (24)	35 (40,7)	0 (0)	0 (0)	
5	71 (48,6)	11 (12,8)	37 (100)	23 (100)	
Etiologia da DRC, n (%)					NS
Hipertensão arterial (HA)	24 (16,4)	18 (20,9)	3 (8,1)	3 (13)	
Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	24 (16,4)	13 (15,1)	4 (10,8)	7 (30,4)	
Glomerulonefrite	37 (25,3)	15 (17,4)	15 (40,5)	7 (30,4)	
Indeterminada/outras	61 (41,9)	40 (46,6)	15 (40,5)	6 (26,2)	
Comorbidades, n (%)					NS
Ausente	7 (4,8)	6 (7)	1 (3,7)	0 (0)	
HA	84 (57,5)	35 (24)	32 (86,4)	17 (53,1)	
DM	10 (6,8)	10 (6,8)	0 (0)	0 (0)	
Outra	87 (59,5)	33 (22,6)	24 (64,8)	19 (82,6)	
Tratamento, n (%)					
AEE <sup>f</sup>	69 (47,3)	15 (17,4)	35 (94,6)	19 (82,6)	NS
Vitamina D <sup>g</sup>	31 (21,2)	12 (14)	24 (37,1)	5 (21,7)	0,000
Ferro Venoso <sup>h</sup>	31 (21,2)	3 (3,5)	28 (75,7)	23 (100)	0,000
Creatinina (mg/dL), média ± DP	7,1 ± 5,4	2,7 ± 3,1	11,4 ± 3,4	10,9 ± 5,3	0,000**
PTH-i (pg/mL), média ± DP	486 ± 484,3	240,2 ± 237,1	646,9 ± 546,6	763 ± 530,3	0,000**
Hemoglobina (g/dL), média ± DP	12,2 ± 2,2	12,9 ± 2,0	11,2 ± 2,2	11,3 ± 2,0	0,000**
Albumina (g/dL), média ± DP	3,9 ± 0,7	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,8	3,4 ± 0,2	0,000**
Cálcio (mg/dL), média ± DP	9,4 ± 1,0	9,7 ± 1,0	9,0 ± 0,9	9,3 ± 0,8	0,001*
Fósforo (mg/dL), média ± DP	5,1 ± 1,9	3,9 ± 0,9	6,4 ± 1,9	7 ± 1,5	0,000**
Ca x P <sup>o</sup> (mg/dL), média ± DP	47,7 ± 19,4	36,7 ± 11,2	58,8 ± 19,8	66 ± 16,5	0,000**
TSHus <sup>z</sup> (UI/mL), média ± DP	3,1 ± 2,9	2,4 ± 2,2	3,4 ± 3,4	4,9 ± 2,6	0,007 <sup>y</sup>
Kt/V, média ± DP	0 ± 0	0 ± 0	1,4 ± 0,3	0 ± 0	

<sup>o</sup>TC : Tratamento conservador; <sup>o</sup>HD: Hemodiálise; <sup>o</sup>DP: Diálise peritoneal; <sup>e</sup>IMC: índice de massa corporal; <sup>f</sup>AEE: Agente estimulador da eritropoiese; <sup>g</sup>Vitamina D: calcitriol ou colecalciferol; <sup>h</sup>Ferro venos: Sacarato de hidróxido de ferro; <sup>o</sup>Ca x P: Produto cálcio versus fósforo; <sup>z</sup>TSH-us : hormônio estimulador da tireoide ultrasensível; NS = não significativo; \*Comparação entre TC e HD, <sup>y</sup>Comparação entre TC e DP; <sup>o</sup>Comparação entre HD e DP; Kt/V não realizado nos pacientes em DP; DRC: doença renal crônica; PTH-i: PTH: molécula intacta.

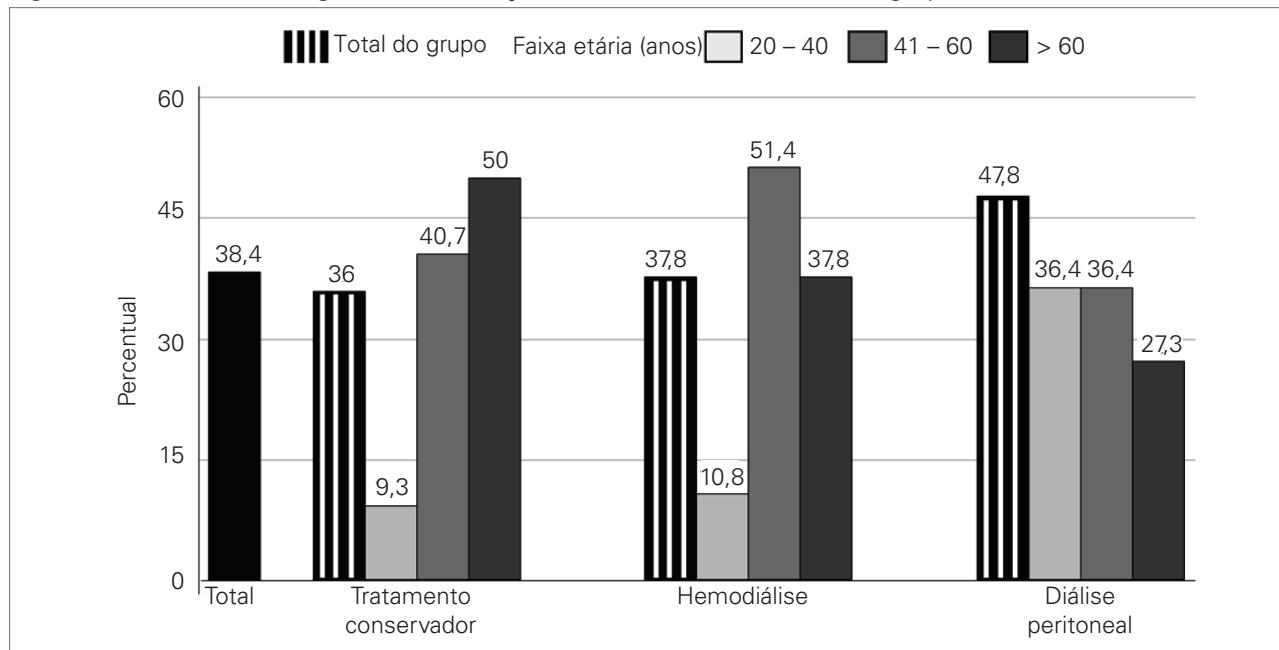
O termo “fragilidade” tem sido utilizado para caracterizar um grupo de adultos idosos mais fracos e mais vulneráveis. Os resultados de estudos recentes têm ajudado a melhor definir as características clínicas e fisiológicas da fragilidade e destacar a vulnerabilidade do idoso frágil a desfechos adversos. A

palavra fragilidade é frequentemente empregada na geriatria clínica e descreve a combinação de fraqueza muscular, fragilidade óssea, índice de massa corporal muito diminuído, susceptibilidade a quedas, vulnerabilidade à trauma e à infecção, risco aumentado para ocorrência de delírio, instabilidade da pressão arterial

**Tabela 3** OCORRÊNCIA DOS COMPONENTES DE FRAGILIDADE ENTRE OS GRUPOS NÃO FRÁGIL, PRÉ-FRÁGIL E FRÁGIL

Componentes da fragilidade	Não frágil	Pré-frágil	Frágil	Valor p
Fraqueza (< 75 pontos no SF-36)	0%	11,5%	100%	0,000 <sup>1,2</sup>
Exaustão (< 55 pontos no SF-36)	0%	6,6%	46,6%	0,000 <sup>1,2</sup>
Inatividade Física	0%	83,6%	86,2%	0,000 <sup>1,3</sup>
Perda de peso	0%	8,2%	20,7%	0,000 <sup>1,2,3</sup>

O componente fraqueza equivale a dois pontos se a pontuação no SF-36 for inferior a 75 pontos. O componente exaustão equivale a um ponto se a pontuação for inferior a 55 no SF-36. <sup>1</sup>Comparação entre frágil e não frágil. <sup>2</sup>Comparação entre frágil e pré-frágil. <sup>3</sup>Pré-frágil e não frágil.

**Figura 1.** Prevalência da fragilidade na doença renal crônica de acordo com o grupo de tratamento e faixa etária.

e limitação acentuada das capacidades físicas. Fried *et al.*<sup>6</sup> definiram a fragilidade como uma síndrome que engloba traços clínicos associados ao processo de envelhecimento, como fraqueza, fadiga, perda de peso, desequilíbrio, baixo nível de atividade física, perda de peso, atividade e processamento motor mais lentos, exclusão social, alterações cognitivas leves e vulnerabilidade aumentada a estressores.

A associação entre a queda da TFG ou necessidade de TRS com a prevalência de fragilidade e a redução das capacidades físicas e funcionais têm recebido especial atenção nos últimos anos. Shlipak *et al.*<sup>8</sup> avaliaram a prevalência de fragilidade numa coorte de pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos) e observaram uma taxa geral de 15% entre os pacientes que apresentavam DRC. As chances de fragilidade foram inversamente relacionadas à TFG, sendo que um quinto dos participantes com menos que 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> foram caracterizados como frágeis. Prevalência de fragilidade semelhante foi descrita por Wilhelm-Leen *et al.*<sup>10</sup> entre

**Tabela 4** CORRELAÇÃO ENTRE FRAGILIDADE E VARIÁVEIS DO ESTUDO

Variáveis	Valor r	Valor p
Idade	,052	0,429
Raça	,099	0,209
Estágio da DRC	,116	0,118
IMC	,063	0,333
Tabagismo	,059	0,456
Etiologia da DRC	-,114	0,108
Comorbidades	,077	0,476
AEE	,050	0,527
Ferro venoso	-,046	0,562
Vitamina D	-,167	0,031*
Hemoglobina	-,147	0,028*
PTH-i	,161	0,031*
Cálcio	-,035	0,612
Fósforo	,081	0,236

\* p < 0,05



pacientes com DRC de moderada a leve (a maioria dos quais apresentavam idade > 60 anos).

Nesse trabalho, os autores encontraram, aproximadamente, uma probabilidade duas vezes maior de ser frágil quando compararam pacientes com DRC e indivíduos com função renal normal. Já nos pacientes com DRC em TRS, a fragilidade, além de ser extraordinariamente mais prevalente (chegando a atingir 68%), foi caracterizada em pacientes não idosos. No nosso estudo, 38,4% dos pacientes com DRC eram frágeis, com prevalência igualmente distribuída entre as modalidades de tratamento conservador, hemodialítico e diálise peritoneal. Confirmamos também que o construto de fragilidade ocorre em pacientes não idosos com DRC e em TRS. Uma contribuição nova do nosso estudo foi a observação da ocorrência de fragilidade em pacientes não idosos com DRC e em tratamento conservador. Portanto, a falta de uma interseção entre a idade e a fragilidade sugere que a fragilidade ou seus componentes são relevantes entre pacientes com DRC, sejam eles idosos ou não.

Até o momento, não dispomos de dados publicados sobre fragilidade na população brasileira. No estudo de Alvarado *et al.*<sup>13</sup>, realizado em pacientes idosos de ambos os sexos em sete cidades da América Latina e Caribe, a prevalência de fragilidade encontrada em São Paulo (que contribuiu com 2.143 participantes) foi 40,6%. Contudo, o estudo se restringiu a cidade de São Paulo e, como não disponibiliza detalhamento dos dados clínico-laboratoriais dos participantes, não permite inferir a ocorrência de doenças e comorbidades presentes. A publicação dos dados completos do estudo Fragilidade em Idosos Brasileiros (FIBRA) possivelmente estabelecerá a prevalência da fragilidade na população idosa brasileira.

Em seu trabalho, Shlipak *et al.*<sup>8</sup> observaram que a maior probabilidade de fragilidade em pacientes idosos com DRC comparativamente aos participantes com função renal normal permaneceu estatisticamente diferente após múltiplos ajustes para variáveis confundidoras, entre elas a raça e o sexo. Os autores destacam a maior frequência do diagnóstico de fragilidade particularmente entre as mulheres de cor negra (34%), o que diferenciou de nossos achados de síndrome frágil menos frequente nas mulheres de raça negra, em todo espectro da DRC.

No nosso estudo, foi observada uma alta frequência dos componentes clínicos da síndrome frágil em todos os grupos de pacientes estudados, com exceção da perda não intencional de peso, que foi menos frequente, porém mais prevalente nos pacientes submetidos à DP. Chamam a atenção os altos percentuais

de inatividade física (estatisticamente mais frequente entre os pacientes hemodialisados) pela sua importância na manutenção da capacidade funcional, na redução da sarcopenia, na melhoria do condicionamento cardiovascular e, por conseguinte, na prevenção e no tratamento das complicações e comorbidades observadas na DRC, causada principalmente pela hipertensão arterial e pelo diabetes *mellitus*, como nos nossos pacientes.

Apesar da alta prevalência, nossos dados não nos permite determinar a associação entre a DRC e a fragilidade, particularmente entre os pacientes não idosos, embora a ocorrência frequente de alterações inflamatórias e metabólicas possa contribuir. De fato, mediadores de declínio funcional aumentado, como estresse oxidativo elevado, endocrinopatias (deficiência do hormônio do crescimento, testosterona, hipotireoidismo), altos níveis das citocinas inflamatórias interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ , são comuns na DRC e têm sido relatados também na fragilidade.

Um achado comum na DRC é a presença de anemia, complicação que limita a atividade física, associada à fraqueza e determinante da fadiga, todos componentes da síndrome frágil. Em nossos dados, embora tenhamos observado uma relação inversa entre a fragilidade e o nível de hemoglobina, esta se encontrava na faixa recomendada pelo K/DOQI<sup>12</sup> e SBN<sup>14</sup>, não sendo observada correlação entre o uso de AEE e fragilidade.

Outra possibilidade seria a ocorrência de anorexia e de náusea determinando limitação da ingestão alimentar, perda de peso e sarcopenia. Embora a anorexia e a náusea pudessem explicar a maior ocorrência de fragilidade nos pacientes em HD e DP, a presença desses sintomas é incomum nos pacientes com Kt/V adequado e em TC, particularmente quando a TFG encontra-se acima de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, como foi o caso dos nossos pacientes. Adicionalmente, o estado inflamatório observado em todo espectro da DRC pode contribuir para a perda do apetite e consequente desnutrição. Contudo, a observação de níveis de albumina na faixa recomendada nos pacientes em TC e HD nos permite afastar a desnutrição como causa de fragilidade nos pacientes avaliados.

Distúrbios metabólicos como a acidose metabólica e distúrbios mineral e ósseo são comuns na DRC e podem favorecer a ocorrência da fragilidade. Algumas das consequências adversas decorrentes da acidose metabólica, como perda acentuada da massa muscular, doença óssea, anormalidades na secreção do hormônio de crescimento e tireoideano, são particularmente importantes para tornar o paciente

com DRC mais predisposto a desenvolver a síndrome frágil. Infelizmente, a indisponibilidade dos valores de bicarbonato sanguíneo em todos os pacientes estudados limitou avaliar o impacto da acidose metabólica na prevalência da fragilidade.

A relação entre os níveis inadequados de 25-hidroxivitamina D e fragilidade em sujeitos não portadores de DRC é conhecida.<sup>15,16</sup> Níveis séricos insuficientes de 25-hidroxivitamina D têm sido associados ao aumento da dor,<sup>17</sup> à piora da função muscular,<sup>18</sup> a fraturas,<sup>19,20</sup> à sarcopenia<sup>21</sup> e é comum em pacientes com DRC.<sup>22</sup> É sabido que a reposição de vitamina D, seja na sua forma ativa ou não, melhora as funções neuromuscular e física.<sup>23-26</sup> Porém, até o momento, não existe estudo de intervenção que demonstre o efeito salutar da reposição de vitamina D na reversão da fragilidade.

Em nossa análise, observamos uma correlação inversa entre fazer uso de vitamina D (calcitriol ou colecalciferol) e fragilidade. Contudo, a falta de documentação clínica regular dos níveis de 25-hidroxivitamina D e/ou 1,25-dihidroxivitamina D, particularmente nos pacientes em HD e DP, não nos permite afirmar se os pacientes com o fenótipo de fragilidade apresentavam níveis insuficientes de vitamina D.

Finalmente, é importante ressaltar a correlação inversa entre níveis de PTH-i e fragilidade nos pacientes com DRC. O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação frequente da DRC, particularmente nos estágios mais avançados da doença. O mecanismo pelo qual o hiperparatireoidismo se associa à fragilidade não pode ser estabelecido por meio do nosso estudo. A indisponibilidade de informações complementares associadas aos níveis séricos elevados de PTH-i e da dosagem de vitamina D nos limita a propor uma relação causal entre o hiperparatireoidismo e a fragilidade.

Nosso trabalho apresenta limitações. Primeiro, trata-se de um estudo transversal, que limita determinar se é a DRC que predispõe a fragilidade ou vice-versa. Segundo, os dados obtidos foram os disponíveis nas papeletas dos pacientes, o que limita a exploração da associação entre a fragilidade e a inflamação, o estresse oxidativo e outras alterações endócrinas e metabólicas comuns na DRC. Terceiro, trata-se de uma amostra composta com um número relativamente pequeno de pacientes e com representação amostral não uniforme entre os três grupos de tratamento estudados, acompanhados em um único centro. Finalmente, utilizamos um instrumento de avaliação da fragilidade ainda não validado no Brasil. Contudo, é importante ressaltar a não existência de

tal instrumento em nosso meio, bem como a indisponibilidade de questionário considerado padrão ouro para a realização da validação. Por outro lado, três dos cinco pontos possíveis que compõem o instrumento utilizado são avaliados por meio de duas perguntas utilizadas no questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36,<sup>27</sup> já validado em nosso meio.

Descrevemos um grupo de pacientes em diferentes estágios da DRC e encontramos uma alta prevalência de fragilidade, independentemente da faixa etária. A fragilidade e seus componentes se associam com maior mortalidade e hospitalização em pacientes em TRS<sup>9</sup> e em TC.<sup>10</sup> Até o momento, os cuidados com a DRC têm sido focalizados na estabilização da TFG, diagnóstico e tratamento das complicações e comorbidades da doença, além da adequação do tratamento dialítico. A diminuição da TFG parece ser parte da queda progressiva do *status* funcional que predispõe a mortalidade aumentada. Se confirmada em outros estudos, a identificação da fragilidade em pacientes com DRC deveria receber intervenções especiais, objetivando preservar a independência, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ. On behalf of the Global Kidney Disease Prevention Network. *Am J Kidney Dis* 2011;57:361-70.
2. Wiggins J, Patel S. Management of chronic kidney disease in older adults. *Aging Health* 2010;6:41-51.
3. Bastos MG, Kirstajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011;33:93-108.
4. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361:1539-47.
5. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich MA. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2009;361:1612-13.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56A: M146-56.
7. Fried LP, Lee JS, Shlipak M, *et al.* Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:750-6.
8. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, *et al.* The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43:861-7.
9. Johansen LK, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2960-7.
10. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third

- National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;7:664-71.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Inter Med* 1999;130:461-70.
  12. National Kidney Foudation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-246.
  13. Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, Bamvita J-M. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. *J Gerontol Med Sci* 2008;63:1399-406.
  14. Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica - *J Bras Nefrol* 2007;29:24-6.
  15. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman S, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5266-73.
  16. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, *et al.* Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:69-75.
  17. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2010;13:340-6.
  18. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* 2000;12:455-60.
  19. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
  20. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:96-102.
  21. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
  22. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutri* 2008;18:408-14.
  23. Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, *et al.* Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing* 2004;33:589-95.
  24. Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC, Teixeira B, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54:291-300.
  25. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-8.
  26. Ward KA, Das G, Roberts SA, *et al.* A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in post menarchal females. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4643-51.
  27. Ciconelli RM, Ferraz, MB, Santos W. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras de Reumatologia* 1998;39:43-50.