

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NA AVALIAÇÃO DE MASSA
MUSCULAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

DANIELA SILVA DA ROCHA

Porto Alegre
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DE VALIDAÇÃO DA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NA AVALIAÇÃO DE MASSA
MUSCULAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

DANIELA SILVA DA ROCHA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva
Chakr

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Rocha, Daniela Silva da
ESTUDO DE VALIDAÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
DE TÓRAX NA AVALIAÇÃO DE MASSA MUSCULAR EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA / Daniela Silva da Rocha. --
2022.
82 f.
Orientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Esclerose sistêmica. 2. Sarcopenia. 3. Estudo de
validação. 4. Tomografia computadorizada. 5. Fatores
prognósticos. I. Chakr, Rafael Mendonça da Silva,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Claiton Viegas Brenol

Odirlei André Monticielo

Cristiane Kayser

Fernando Ferreira Gazzoni

AGRADECIMENTOS

À minha amada mãe, Eloá Silva da Rocha, um exemplo de força e amor, que sempre me apoiou e me incentivou ao longo de toda a minha vida escolar e acadêmica. Obrigada por permanecer ao meu lado sempre.

Ao meu pai, Jurandir da Rocha (in memoriam), que infelizmente não pode estar presente neste momento feliz da minha vida, mas que não poderia deixar de dedicar a ele pelos ensinamentos e maneira feliz de se ver a vida, mesmo nos momentos mais difíceis. Saudades eternas.

Ao meu esposo Rodrigo Salgado pelo amor, paciência, compreensão e apoio em tantos momentos difíceis desta caminhada.

Agradeço a minhas filhas, Alice e Amanda da Rocha Salgado que, mesmo sendo privadas em alguns momentos de minha companhia e atenção, me proporcionam amor e alegria tornado minha vida mais feliz.

Ao meu irmão, Diego Silva da Rocha, que mesmo distante, sempre contribuindo com seu carinho e apoio.

Ao meu orientador Prof. Dr Rafael Mendonça Chakr, exemplo de ser humano e profissional, por sua dedicação à profissão em busca de evidências para auxílio dos pacientes. Agradeço por acreditar, confiar na minha capacidade, pela amizade e sua paciência em todos os momentos. Muito obrigado!

Ao meu coorientador, Dr Tiago Severo Garcia, pela dedicação, competência, apoio e todo conhecimento compartilhado.

Às queridas e competentes colegas Vanessa Hax e Andrese Gasparin, pela amizade, dedicação e apoio incondicional, contribuindo para concretização deste trabalho. A vocês, toda a minha admiração.

À toda equipe de Reumatologia do Hospital de Clínicas, serviço de excelência, cujos profissionais são dedicados ao progresso do conhecimento científico e melhoria da saúde de nosso país.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao Serviço de Radiologia e ao Programa de pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por

tornar esse trabalho viável e pela dedicação constante ao progresso do conhecimento científico em nosso país.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

“Pensar o passado para compreender o presente e idealizar o futuro”

Heródoto

RESUMO

Introdução: Sarcopenia é caracterizada por perda progressiva e generalizada da massa e da função muscular e que pode acometer os pacientes com esclerose sistêmica (ES). Uma das principais causas de morte na ES é a doença intersticial pulmonar, avaliada regularmente por tomografia computadorizada (TC) de tórax. A avaliação rotineira da massa muscular pela TC de tórax pode contribuir para um diagnóstico precoce de miopenia e mioesteatose nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar a presença de miopenia e mioesteatose ao nível da primeira vértebra lombar (L1) na TC de tórax nos pacientes com ES, bem como estudar a associação da alteração da composição muscular com desfechos clínicos que levam ao aumento da morbimortalidade nesse grupo de pacientes. **Métodos:** Estudo retrospectivo com análises transversais e longitudinais incluindo pacientes ambulatoriais de hospital universitário entre 2012 e 2021 com dados coletados a partir de revisão de prontuários e formulários padronizados de pesquisa. Foi avaliado a massa muscular esquelética na TC de tórax através dos seguintes índices a nível de L1: área muscular esquelética (AME), índice massa muscular esquelética (IME) e atenuação média da radiação muscular (AMR). Foram considerados com miopenia mulheres e homens, respectivamente, com $AME < 70,1$ e $110,4 \text{ cm}^2$, $IME < 25,9$ e $34,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e com mioesteatose mulheres e homens, respectivamente, com $AMR < 29,8$ e $36,3$ unidades de Hounsfield (UH). Em um subgrupo de 31 pacientes atendidos entre 2017 e 2019, as propriedades diagnósticas de AME, IME e AMR por TC foram comparadas com o índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMEA) por absorciometria de dupla energia (DXA). A baixa quantidade muscular foi definida, de acordo com o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas 2: $IMMEA < 5,5 \text{ kg/m}^2$ em mulheres e $< 7,0 \text{ kg/m}^2$ em homens. Em seguida, um melhor índice tomográfico foi utilizado para correlação com parâmetros clínicos e laboratoriais. **Resultados:** A amostra foi composta por 107 pacientes com ES: idade média de 57,5 anos ($\pm 12,1$), brancos 85%, mulheres 91,6%, ES limitada cutânea em 77 pacientes e tempo mediano (p25-75) de duração da doença até a primeira TC de 7 (2,8-14,2) anos. A prevalência de miopenia foi de 23,5% nos pacientes com ES. Considerando IMMEA como padrão ouro, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para AME foram 60%, 96,2%, 75% e 92,6%, para IME foram 40%, 96,2%, 66,7% e 89,3%, para AMR foram 60%, 34,6%, 15% e 81,8%, respectivamente. Os coeficientes de correlação de Pearson foram 0,73, 0,74 e 0,10 para AME, IME e AMR, respectivamente. Comparando TC e DXA, apenas AME concordou com IMMEA ($\text{kappa}=0,611$, $p<0,001$). Nesse grupo, a prevalência de mioesteatose através do índice AMR foi de 64,5% e em 80% dos pacientes com sobrepeso/obesidade (índice massa corporal [IMC] $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$), apresentavam mioesteatose. Após ajustes em modelo multivariado, IMC ($p=0,003$) e sexo feminino ($p<0,001$) permaneceram significativamente associados à miopenia pela AME. Na análise prospectiva, após ajustes em modelo multivariado, o IMC ($p=0,006$), ES forma cutâneo limitada ($p=0,015$) e as úlceras digitais ($p=0,025$) permaneceram significativamente associados à miopenia. **Conclusão:** AME ao nível de L1 na TC de tórax demonstrou ser uma medida precisa e útil para detectar miopenia em pacientes com ES. IMC e sexo masculino estiveram associados à miopenia nas análises transversais e, nas análises longitudinais, menor IMC e presença de úlceras digitais foram preditores de

miopenia, enquanto a forma cutânea limitada foi protetora quanto ao desenvolvimento de miopenia.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica. Sarcopenia. Miopenia. Mioesteatose. Tomografia de tórax. Área muscular esquelética. Índice massa muscular esquelética. Atenuação média da radiação muscular.

ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is characterized by progressive and generalized loss of muscle mass and function, which can affect patients with systemic sclerosis (SSc). One of the leading causes of death in SSc is interstitial lung disease, which is regularly evaluated by chest computed tomography (CT). Routine assessment of muscle mass by chest CT may contribute to an early diagnosis of myopenia and myosteatosi s in these patients. **Objective:** To evaluate the myopenia and myosteatosi s at the level of the first lumbar (L1) vertebra through the analysis of chest CT in SSc patients, as well as to study the association of muscle mass with clinical outcomes that lead to increased morbidity and mortality in this group of patients. **Methods:** Retrospective study with cross-sectional and longitudinal analyzes including outpatients of a university hospital between 2012 and 2021 with data collected from review of medical records and standardized research forms. Skeletal muscle mass on chest CT will be assessed using the following L1 level: skeletal muscle area (SMA), skeletal muscle mass index (SMI) and skeleton muscle radiation attenuation (SMRA). Women and men were considered with myopenia, respectively, with SMA < 70.1 and 110.4 cm², SMI < 25.9 and 34.6 cm²/m² and women and men with myosteatosi s, respectively, SMRA < 29.8 and 36.3 HU. In a subgroup of 31 patients seen between 2017 and 2019, the diagnostic properties of SMA, SMI and SMRA by CT were compared with the appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) by dual-energy absorptiometry (DXA). Low muscle quantity was defined, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2: ASMI < 5.5 kg/m² in women and < 7.0 kg/m² in men. Afterwards, a better tomographic index was used for correlation with clinical and laboratory parameters. **Results:** The sample consisted of 107 SSc patients: mean age of 57,5 years (\pm 12,1), white 85%, women 91.6%, limited-cutaneous SSc 77 patients and median time (p25-75) of disease duration to first CT of 7 (2.8-14.2) years. The prevalence of myopenia was 23.5% in patients with SSc. Considering ASMI as the gold standard, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for SMA were 60%, 96.2%, 75% and 92.6%, for SMI they were 40%, 96.2%, 66.7% and 89.3%, for SMRA were 60%, 34.6%, 15% and 81.8%, respectively. Pearson's correlation coefficients were 0.73, 0.74 and 0.10 for SMA, SMI and SMRA, respectively. Comparing CT and DXA, only SMA agreed with ALMI ($\kappa=0.611$, $p<0.001$). In this group, the prevalence of myosteatosi s through the index AMR was 64.5% and in 80% of the overweight/obese patients (body mass index [BMI] ≥ 25 Kg/m²), had myosteatosi s. After adjustments in a multivariate model, BMI ($p=0.003$) and feminine sex ($p<0.001$) remained significantly associated with myopenia by SMA. In the prospective analysis, after adjustments in a multivariate model, BMI ($p=0.006$), limited systemic sclerosis subtype ($p=0.015$) and digital ulcers ($p=0.025$) remained significantly associated with myopenia. **Conclusion:** The SMA index at L1 level on chest CT was demonstrated to be an accurate measure that is useful for detecting myopenia in patients with SSc. BMI and male gender were associated with myopenia in cross-sectional analyzes, and in longitudinal analyzes, lower BMI and presence of digital ulcers were predictors of myopenia, while the limited cutaneous form was protective against the development of myopenia.

Keywords: Systemic sclerosis. Sarcopenia. Myopenia. Myosteatosi s. Chest tomography. Skeletal muscle area. Skeletal muscle mass index. Skeleton muscle radiation attenuation.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Fluxograma de estratégia de busca para localizar e selecionar as informações de pesquisa	19
Figura 2 - Musculo secretor.....	23
Figura 3 - Cascata da Sarcopenia.....	24
Figura 4 - Índices AME e AMR através do software 3D Slicer (Fedorov <i>et al.</i> , 2012) ..	26
Figura 5 - A razão entre MMEA e altura ao quadrado define o índice de massa do músculo esquelético apendicular (IMMEA).	29
Figura 6 - Marco conceitual.	39

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1 - Critérios para o diagnóstico de sarcopenia propostos pelo EWGSOP2.	20
Tabela 2 - Classificação de sarcopenia de acordo com a causa proposta pelo EWGSOP.	22
Tabela 3 - Pontos fortes e limitações de diferentes métodos de avaliação da composição corporal.	30
Tabela 4 - Prevalência de miopenia nos pacientes com ES	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AME	Área muscular esquelética
AMR	Atenuação média da radiação muscular
ANGPTL4	Angiopoietin-like 4
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BAIBA	β -aminoisobutyric acid
BIA	Bioimpedância elétrica
BQQM	Baixa quantidade e qualidade muscular
BDNF	Brain-derived neurotrophic fator
CSTB	Cathepsin B
CID 10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CVF	Capacidade vital forçada
CPK	Creatinofosfoquinase
DXA	Absorciometria de dupla energia
DLCO	Difusão do monóxido de carbono
ES	Esclerose Sistêmica
ESD	Esclerose Sistêmica forma difusa
ESL	Esclerose Sistêmica forma limitada
ESSS	Esclerose Sistêmica sine scleroderma
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People-2
FAM5C	Family with sequence similarity 5
FGF2	Fibroblast growth factor 2
FGF21	Fibroblast growth factor 21
FPP	Força de preensão palmar

FSTL1	Follistatin-related protein 1
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IGF1	Insulin-like growth factor 1
IL-6	Interleucina-6
IL-7	Interleucina-7
IL-10	Interleucina-10
IL_15	Interleucina-15
IME	Índice muscular esquelético
L1	Primeira vértebra lombar
L3	Terceira vértebra lombar
L5	Quinta vértebra lombar
mRSS	Modified Rodnan Skin Score
PCR	Proteína C reativa
SMA	Skeletal muscle área
SMI	Skeletal muscle mass index
SMRA	Skeleton muscle radiation attenuation
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
SSCWD	Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders
TC	Tomografia Computadorizada
T10	Décima vértebra torácica
UD	Úlceras digitais
UH	Unidades de Hounsfield
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	18
2.2. Definição de Sarcopenia.....	19
2.3. Tomografia Computadorizada na Sarcopenia.....	24
2.4. Absorciometria de dupla energia (DXA) na Sarcopenia.....	28
2.5. Esclerose Sistêmica.....	30
2.5.1 Fatores Prognósticos	33
2.5.2 Sarcopenia na esclerose sistêmica.....	35
3 MARCO TEÓRICO.....	38
4 JUSTIFICATIVA	40
5 OBJETIVOS.....	41
5.1. Objetivo primário.....	41
5.2. Objetivos secundários	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	43
REFERÊNCIAS	43
ANEXOS.....	53
ANEXO A - Escore cutâneo de Rodnan modificado.....	53
ANEXO B - Critérios de classificação para Esclerose Sistêmica criados pelos Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Européia contra Reumatismo (EULAR) ...	54
ANEXO C - Declaração de conhecimento e cumprimento da lei geral de proteção de dados para pesquisas avaliadas pelo CEP HCPA.....	55
ANEXO D - Justificativa para dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE.....	57

ANEXO E - Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of observational studies 59

1 INTRODUÇÃO

A sarcopenia é uma disfunção progressiva e generalizada músculo esquelética estando associada a um aumento de eventos adversos como quedas, fraturas, incapacidade física e morte. O Grupo Europeu de Estudo da Sarcopenia em idosos- 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP-2) recomenda que ela seja definida como uma perda da massa muscular e da força muscular ou desempenho físico (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). A massa muscular diminui a uma taxa de 3 a 5% por década após os 30 anos de idade e esta taxa de declínio acelera após os 60 anos de idade (RUBBIERI; MOSSELLO; DI BARI, 2014).

Múltiplos métodos estão disponíveis para avaliar a massa muscular como medidas antropométricas, modalidades de imagens como absorciometria por raios-X de dupla energia (DXA), tomografia computadorizada (TC), ultrassom e ressonância magnética (DUNNE *et al.*, 2019). A TC é utilizada em estudos clínicos para avaliar a composição corporal e consegue identificar mudanças quantitativas e qualitativas da massa muscular (PONTI *et al.*, 2020). O diagnóstico precoce de sarcopenia pode retardar a perda da massa muscular evitando, assim, um prejuízo funcional e suas consequências (SERGI *et al.*, 2016).

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença reumatológica crônica caracterizada pela auto-imunidade, fibrose tecidual, vasculopatia e apresenta uma taxa de mortalidade maior se comparada com outras doenças reumatológicas (BECKER *et al.*, 2019). Uma das principais causas de mortalidade na ES é a doença intersticial pulmonar, avaliada na rotina assistencial por TC de tórax (STEEN; MEDSGER, 2007). Os pacientes com ES apresentam distúrbios nutricionais e limitação funcional devido ao comprometimento cutâneo e visceral pela doença, estando particularmente predispostos ao desenvolvimento de sarcopenia. Estima-se que cerca de 22,5% dos pacientes com ES apresentem sarcopenia (BARONE *et al.*, 2018). A sarcopenia na ES tem sido cada vez mais estudada e vem tomando cada vez mais espaço com objetivos de determinar possíveis causas, correlacionar com manifestações clínicas e avaliar tanto o impacto funcional e a qualidade de vida nesse grupo de pacientes.

Este estudo teve como objetivo avaliar a massa muscular através da análise dos índices área muscular esquelética (AME), índice massa muscular esquelética (IME) e atenuação média da radiação muscular (AMR) a nível de L1 na TC de tórax nos pacientes

com ES. Buscou-se comparar os índices tomográficos entre si e validar um desses índices através da comparação com DXA, considerada método padrão-ouro de imagem de muitos protocolos de composição muscular. Após validação do melhor índice, procurou-se correlacionar com características clínicas como sexo, idade, forma cutânea, tempo de duração da ES, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uso e dose de corticoide, internações hospitalares, infecções, úlceras digitais (UD), capacidade vital forçada (CVF), Difusão do monóxido de carbono (DLCO), creatinoquinase (CPK), proteína C reativa (PCR) e anticentrômero.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura buscou identificar artigos que avaliaram massa muscular através da tomografia de tórax nos pacientes com esclerose sistêmica, considerando aspectos epidemiológicos e desfechos clínicos. A estratégia de busca combinada envolveu a base de dados do PUBMED e não houve limite de datas para essa pesquisa ou idioma do artigo.

Na estratégia de buscar combinada realizada no PUBMED até o dia 24/9/2022, utilizando os seguintes termos e seus descritores correlacionados:

- a) Scleroderma, Systemic[Mesh] OR Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma OR Scleroderma, Progressive OR Progressive Scleroderma OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Diffuse Systemic OR Systemic Sclerosis, Diffuse OR Diffuse Scleroderma OR Sclerosis, Progressive Systemic OR Progressive Systemic Sclerosis OR Systemic Sclerosis, Progressive OR Limited Scleroderma OR Systemic Scleroderma, Limited OR CREST Syndrome OR Syndrome, CREST
- b) Sarcopenia[Mesh] OR Cachexia OR corporal composition OR body composition OR Composition, Body OR Compositions, Body OR Muscle Weaknesses OR Muscular Weakness OR Muscular Weaknesses OR Weakness, Muscular OR Atrophies, Muscular OR Atrophy, Muscular OR Muscular Atrophies OR Atrophy, Muscle OR Atrophies, Muscle OR Muscle Atrophies OR Muscle Atrophy OR Sarcopenia OR Sarcopenias
- c) Tomography, X-Ray Computed[Mesh] OR X-Ray Computed Tomography OR Tomography, X-Ray Computerized OR Computed X Ray Tomography OR X-Ray Computer Assisted Tomography OR Computerized Tomography, X Ray OR Computed X-Ray Tomography OR CT Scan, X-Ray OR “Transmission Computed Tomography

A busca combinada de 1+2 resultou em 58 artigos selecionados.

A busca combinada de 2+3 resultou em 1378 artigos selecionados.

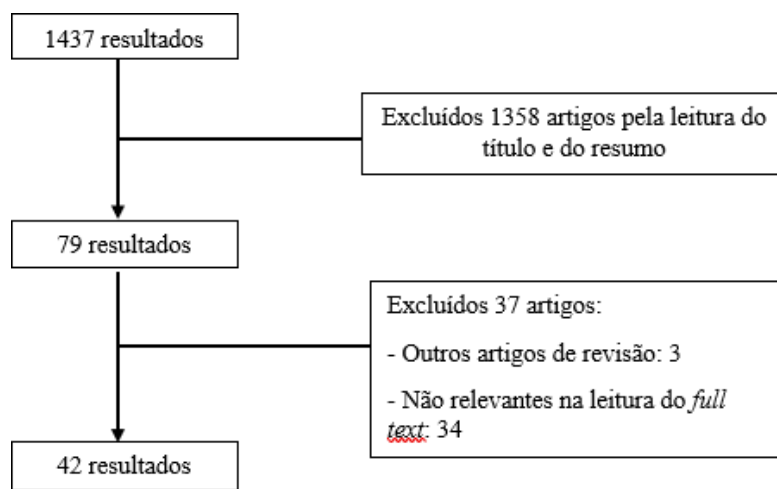
A busca combinada de 1+ 2+3 resultou em 01 artigo selecionado.

A estratégia de busca inicial resultou em 1437 artigos no PUBMED resultados, os quais foram avaliados pela autora com relação à relevância ao questionamento proposto. Adicionalmente, foi realizada revisão das referências bibliográficas dos artigos citados

no intuito de incluir possíveis artigos faltantes na primeira estratégia de busca. Também foram consultados livros-textos e abstracts de congressos recentes. Foram excluídos artigos que apresentavam informações repetidas ou duplicadas.

No total, 42 estudos foram considerados relevantes, conforme fluxograma exemplificado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de estratégia de busca para localizar e selecionar as informações de pesquisa.



Fonte: Da autora (2022).

2.2. Definição de Sarcopenia

A sarcopenia é caracterizada por uma progressiva e generalizada desordem músculo esquelética que envolve uma perda acelerada da massa e da função muscular. A sarcopenia está associada a um aumento de eventos adversos como quedas, fraturas, declínio funcional e mortalidade. O termo sarcopenia foi introduzido em 1988 por Irwin Rosenberg através da união de duas palavras gregas: sarx para carne e penia para redução ou deficiência e foi relacionado com a perda da massa muscular nos idosos (ROSENBERG, 2011). Por décadas o termo foi descrito como perda de massa muscular isolada sem descrição quanto à força muscular, sendo que a partir de 2010, esse termo foi introduzido no Consenso Europeu de sarcopenia através *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). A função muscular definida como força muscular ou performance física mostrou-se ser um preditor

clínico mais importante do que a massa muscular isolada (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2011).

Muitas definições internacionais de sarcopenia foram sugeridas e todas utilizam a medição de uma combinação de massa muscular, força muscular e desempenho físico (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019).

O Grupo Internacional de Trabalho para Sarcopenia e Sociedade de Sarcopenia (FIELDING; VELLAS; EVANS, 2011), Cachexia and Wasting Disorders (SSCWD) em 2011 definiu a doença utilizando massa muscular e desempenho físico (pontos de corte definidos); SSCWD usou a frase sarcopenia com mobilidade limitada (MORLEY *et al.*, 2011). O Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia em 2014 deu a mesma definição que o EWGSOP e também definiu pontos de corte para a Ásia (CHEN *et al.*, 2014). A Fundação para os Institutos Nacional de Saúde em 2014 definiu a doença usando massa muscular e força muscular, e também definiu pontos de corte e o desempenho físico foi usado como resultado (STUDENSKI *et al.*, 2014). Todas as definições usam pelo menos dois parâmetros, mas diferentes pontos de corte levam à falta de padronização e má aplicação dessas definições na prática clínica (BRUYÈRE *et al.*, 2016).

Em 2019 o mesmo grupo (EWGSOP2) atualizou o termo sarcopenia de acordo com três seguintes critérios: redução da força muscular, diminuição da qualidade e da quantidade muscular e baixo desempenho físico como demonstrado na Tabela 1. Uma reduzida força muscular reflete uma provável sarcopenia (pré-sarcopenia), enquanto uma quantidade e qualidade muscular reduzida associada a reduzida força muscular confirma sarcopenia. A baixa performance física associada aos outros dois critérios indicam sarcopenia grave (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Tabela 1 - Critérios para o diagnóstico de sarcopenia propostos pelo EWGSOP2.

<p>Provável sarcopenia é identificada pelo critério 1.</p> <p>Diagnóstico é confirmado pela documentação adicional do critério 2.</p> <p>Se critério 1, 2 e 3 estão presentes, sarcopenia é considerada grave</p>
1- Redução da força muscular
2- Redução da qualidade e quantidade muscular
3- Diminuição de desempenho físico

Fonte: EWGSOP2.*

*Abreviaturas: EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2.

Uma recente revisão sistemática demonstrou uma prevalência de sarcopenia na população geral em torno de 10% em homens e 10% em mulheres. Uma maior prevalência foi relatada em pessoas não asiáticas em relação a asiáticas em ambos os gêneros, especialmente quando a bioimpedância elétrica (BIA) foi avaliada para medir a massa muscular (19% x 10% homens; 20% x 10% em mulheres) (SHAFIEE *et al.*, 2017). No entanto, a prevalência pode ser afetada dependendo da população estudada e pelos diferentes métodos utilizados para aferir a massa muscular, força muscular e performance física (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2014). Espera-se que a prevalência da sarcopenia aumente no mundo de 50 milhões de pessoas em 2010 para 200 milhões de pessoas em 2050, chegando a 10% na sétima década de vida e de 11 a 50% na nona década de vida. Esses dados demonstram que a idade é um importante fator de risco para a sarcopenia. Embora não haja dados de custos relacionados à sarcopenia na Europa, estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA) esse custo tenha chegado a 18,5 bilhões de dólares em 2000 (ALBANO *et al.*, 2019). A sarcopenia foi reconhecida como uma condição independente e integrada na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10) em 2016 (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019).

A Sarcopenia primária pode ser resultante do envelhecimento. A Sarcopenia secundária pode ser devida às seguintes causas: influências do desenvolvimento infantil, mal nutrição, repouso no leito, pouca atividade física, alguns medicamentos e doenças inflamatórias crônicas como neoplasias, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca, doença renal crônica (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Na Tabela 2 pode ser melhor visualizada essa classificação.

Tabela 2 - Classificação de sarcopenia de acordo com a causa proposta pelo EWGSOP.

Classificação	Definição
Sarcopenia primária	
- Relacionada à idade	Nenhuma outra causa evidente, exceto envelhecimento
Sarcopenia secundária	
-Relacionado à atividade	Restrição ao leito prolongada, sedentarismo, falta de condicionamento físico, ausência de gravidade
-Relacionada à doença	Insuficiência orgânica avançada (cardíaca, pulmonar, hepática, renal, cerebral), doenças inflamatórias, endocrinológicas ou neoplásicas
-Relacionada à nutrição	Ingestão inadequada de calorias/ proteínas, disabsorção, doenças gastrointestinais ou anorexia

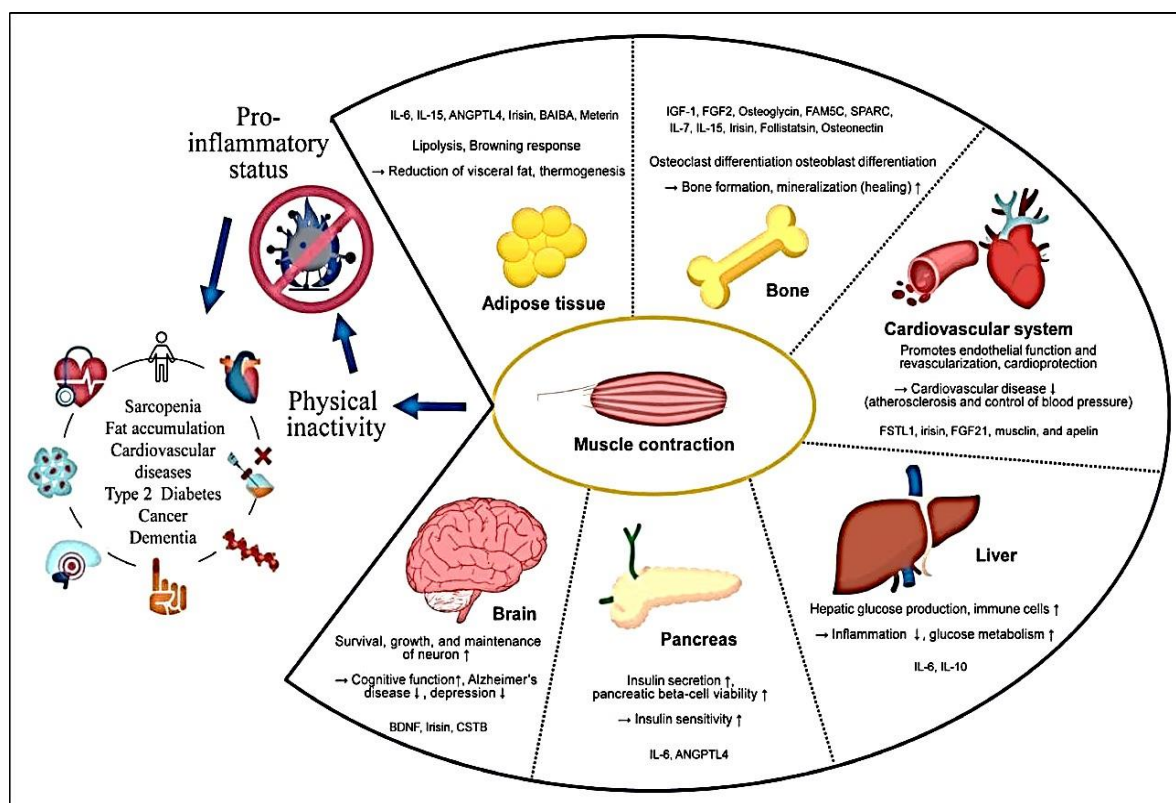
Fonte: EWGSOP (2010).*

*Abreviaturas: EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Older People*.

A sarcopenia é uma condição multifatorial especialmente na população idosa em que há uma perda da unidade motora (ex: perda da unidade alfa motora na medula espinhal), diminuição da síntese de proteínas musculares, fatores genéticos, desequilíbrio dos níveis hormonais (ex: testosterona e hormônio do crescimento), aumento de fatores pró-inflamatórios e mudanças no estilo de vida (LENCHIK; BOUTIN, 2018; WAHLEN *et al.*, 2019). Atualmente, acredita-se que o músculo esquelético apresente várias funções como metabólicas, endocrinológicas, neurológicas e função psicológicas. Várias miocinas liberadas através da contração muscular afetando anatomicamente órgãos distantes explicando, assim, uma associação entre sedentarismo e muitas doenças crônicas (FIGURA 2). As miocinas, citocinas, outros peptídeos como a interleucina 6 (IL-6) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) atuam como comunicadores com outros órgãos. Por exemplo, a IL6 promove a produção de glicose no fígado, lipólise no tecido adiposo, aumenta a viabilidade das células beta-pancreáticas e secreção de insulina

sugerindo um papel importante na manutenção da homeostase da glicose. O BDNF tem um papel crucial na regulação do crescimento e manutenção dos neurônios, portanto influenciando no aprendizado, memória e no humor (LEE *et al.*, 2019).

Figura 2 - Musculo secretor.



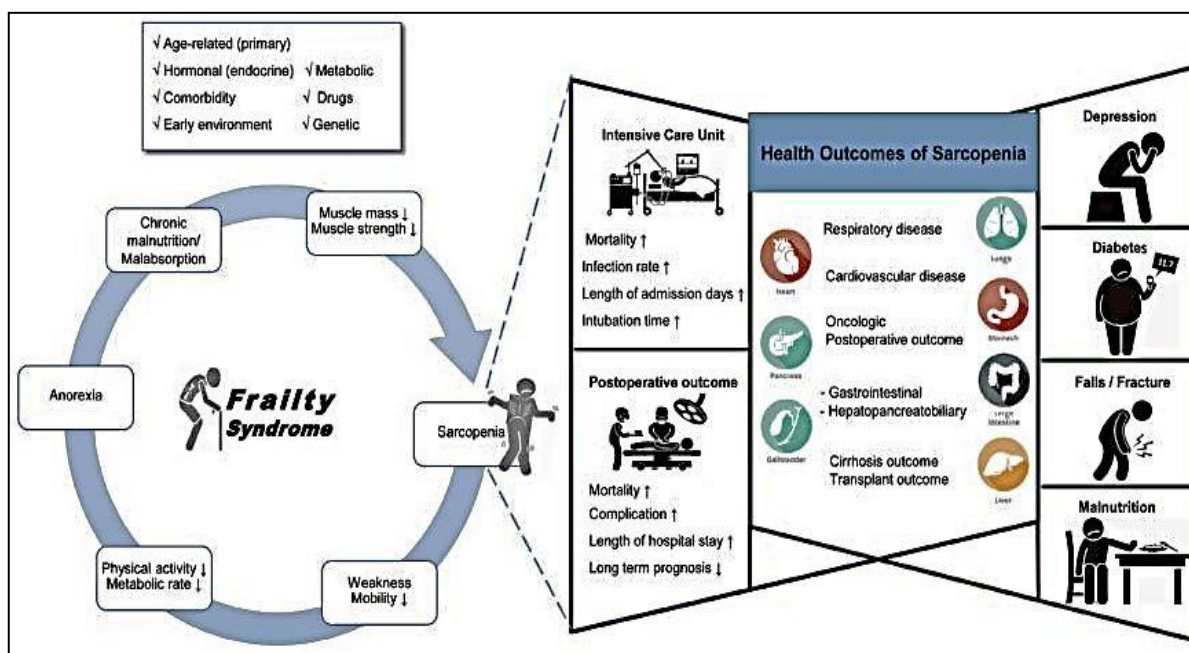
Fonte: Lee, *et al.* (2019).*

*Abreviaturas: ANGPTL4 = angiopoietin-like 4, BAIBA = β -aminoisobutyric acid, BDNF = brain-derived neurotrophic factor, CSTB = cathepsin B, FAM5C = family with sequence similarity 5, FGF2 = fibroblast growth factor 2, FGF21 = fibroblast growth factor 21, FSTL1 = follistatin-related protein 1, IGF1 = insulin-like growth factor 1, SPARC = secreted protein acidic and rich in cysteine, IL-6 = interleukin-6, IL-7 = interleukin-7, IL-10 = interleukin-10, IL-15 = interleukin-15.

Em adição aos efeitos metabólicos, a sarcopenia pode conduzir a um desequilíbrio físico, fraturas, hospitalizações, depressão, piora da qualidade de vida, aumento dos custos com saúde e notavelmente aumento na mortalidade (BEAUDART *et al.*, 2017). A evidência do impacto da sarcopenia em várias doenças e no estado de saúde é rapidamente cumulativo (FIGURA 3). O impacto da sarcopenia na evolução de vários tratamentos como cirurgias oncológicas e tratamentos de câncer tem sido amplamente estudado. Revisões sistemáticas de pacientes operados de malignidades gastrointestinal e da via hepato-biliar demonstram uma maior morbimortalidade no grupo de pacientes sarcopênicos. Sarcopenia também está associada a um aumento na mortalidade nos

pacientes que fizeram transplante hepático, correção de aneurisma de aorta e nos pacientes em tratamento para adenocarcinomas de pâncreas. Nos pacientes que necessitaram de unidade de terapia intensiva, a sarcopenia foi relatada como um preditor significativo de mortalidade (LEE *et al.*, 2019).

Figura 3 - Cascata da Sarcopenia.



Fonte: Lee *et al.* (2019).

A previsão é de que em 2050 a população mundial acima de 60 anos duplique e, por isso, o impacto das desordens músculos esqueléticas pode ser substancial (LENCHIK; BOUTIN, 2018). Portanto, a definição clara da sarcopenia estabelecida e instrumentos diagnósticos apurados são extremamente necessários para guiar a prática clínica no diagnóstico precoce de sarcopenia.

2.3. Tomografia Computadorizada na Sarcopenia

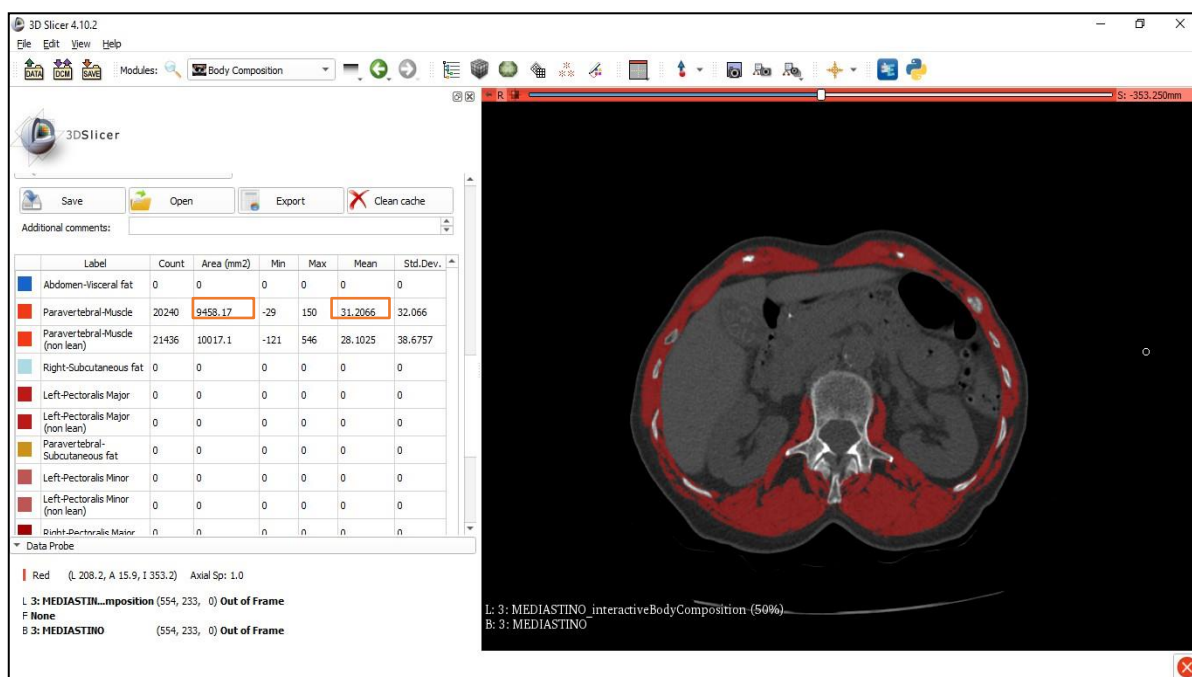
A definição de sarcopenia, um estado grave de depleção da massa muscular esquelética (e função) tem sido amplamente estabelecida usando medidas através da TC e vem sendo correlacionada com um maior risco de mortalidade. O uso da TC apresenta uma viabilidade na prática clínica, uma alta precisão e especificidade na avaliação muscular e distribuição de gordura (visceral, intermuscular e subcutâneos) (BOSHIER *et al.*, 2018). Outra vantagem da TC é que ela é usada rotineiramente para estadiamento e

seguimento de cânceres e outras doenças graves. Por ser uma técnica volumétrica, a TC permite medir os componentes corporais a nível tecidual usando uma unidade pré-estabelecida (Unidades Hounsfield-UH) que reconhece diferentes densidades teciduais (partes moles: 30-50 UH; tecido adiposo: -100 UH; osso e calcificações: 100–1000 UH) (PONTI *et al.*, 2020). Portanto, essa medida avalia a qualidade muscular sendo uma análise indireta da liposs substituição intramuscular e conseqüentemente da qualidade contrátil do músculo (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Convencionalmente, o ponto de corte para medida da massa muscular se dá através do nível da terceira vértebra lombar (L3), entretanto L3 não está incluída em vários protocolos de TC (DERSTINE *et al.*, 2018). Na região de L3 encontra-se a vértebra espinhal, intestino, rins e fígado, tecido adiposo, tecido subcutâneo adiposo e sete músculos (psoas, eretor da espinha, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal) (DVOŘÁKOVÁ *et al.*, 2017). Um estudo de Derstine *et al.* (2018) calculou a massa muscular esquelética de candidatos saudáveis a doação de rim e definiu sarcopenia a partir dos níveis de T10 a L5 como alternativas a L3 (DERSTINE *et al.*, 2018). Em outro estudo de revisão de Nishimura *et al.* (2019), mostrou-se que o nível utilizado para medir a massa muscular esquelética não parecia afetar a capacidade de prever eventos pós operatórios. Dois estudos encontraram significância estatística na associação de miopenia e mioesteatose e eventos pós-operatórios sendo que um estudo realizou medida a nível torácico e outro a nível lombar (NISHIMURA, *et al.*, 2019).

A TC permite avaliar a quantidade e a qualidade da massa muscular (miosteatose). A avaliação da mioesteatose por TC é possível porque o aumento da infiltração de gordura no músculo resulta em menor atenuação do músculo, ou seja, uma menor densidade tomográfica (LENCHIK; BOUTIN, 2018). As principais medidas quantitativas obtidas a partir da TC são a área do músculo esquelético (AME) ao nível de uma vértebra pré-determinada, o índice muscular esquelético (IME) que é a divisão da área do músculo esquelético dividida pelo quadrado da altura do paciente (m^2) e o índice de radiação muscular médio (AMR mensurado em unidades Hounsfield (UH) (ROSSI *et al.*, 2019). Na Figura 4 podemos observar os índices AME e AMR através do software 3D Slicer .

Figura 4 - Índices AME e AMR através do software 3D Slicer (Fedorov *et al.*, 2012).



Fonte: Da autora (2022).

Apesar de o índice AMR ser uma medida quantitativa, ele tem sido considerado uma avaliação qualitativa muscular através da análise indireta da lipossustituição intramuscular que pode interferir na qualidade contrátil do músculo. Avanços na imagem de TC permitiram imagens cada vez mais detalhadas com análise de qualidade muscular usando atenuação de imagem (densidade) nas UH. Esta técnica de TC pode ser usada para estratificar pacientes com baixa densidade muscular (mioesteatose) com base na média da densidade muscular (AMR) (ALEIXO *et al.*, 2018). A atenuação muscular média pode estar reduzida em condições como envelhecimento, sedentarismo, obesidade, diabetes tipo 2, miosite, osteoartrite e câncer (AUBREY *et al.*, 2014). Esse índice, juntamente com o IME, foi associado a um prognóstico ruim em várias populações como oncológicas e pacientes em unidade intensiva de tratamento (AUBREY *et al.*, 2014; KAZEMI-BAJESTANI *et al.*, 2016).

Sabe-se que diferentes pontos de cortes para avaliar a massa muscular através da TC são utilizados. O estudo de Prado, *et al.* (2008), identificou o ponto de corte para L3 em mulheres menores que $38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ e em homens menores que $52,5\text{cm}^2/\text{m}^2$. Esse valor foi associado a uma maior mortalidade em pacientes com tumores sólidos (PRADO *et al.*, 2008). Em outro estudo, de Toledo *et al.* (2018), foram incluídos 99 pacientes graves e o ponto de corte foi de $41,2\text{cm}^2/\text{m}^2$ em ambos os sexos (TOLEDO, *et al.*, 2018). Uma

recente metanálise mostrou que o ponto de corte do IME foi entre 52 a 55 cm²/m² em homens e de 39 a 41 cm²/m² em mulheres (AMINI; BOYLE; BOUTIN, 2019). Um estudo de Nishigori *et al.* (2018), foi comparada a incidência de miopenia de acordo com cinco tipos de ponto de corte para IME (PRADO *et al.*, 2008; MARTIN *et al.*, 2013; SAKURAI *et al.*, 2017; ZHUANG *et al.*; 2016; IRITANI *et al.*, 2015) e houve uma variação de 3 a 64%. Através da análise multivariada, os índices de Martin *et al.* (2013) puderam prever melhor uma sobrevida nessa coorte. Este estudo foi o primeiro a refletir a importância na escolha dos índices utilizados para o ponto de corte para IME determinando que mais pesquisas são necessárias para defini-los conforme variáveis da coorte estudada (NISHIGORI, T. *et al.*, 2018).

O estudo de Dertine *et al.* (2018) identificou, a partir de doadores de rins saudáveis, alternativas de níveis na TC sem contraste para L3 e encontrou os seguintes achados em ordem de preferências: L2, L4, L5, L1, T12, T11 e T10. Foram avaliados nesse estudo AME, IME e AMR, sendo ajustados conforme o sexo. Quando nos protocolos de TC o índice de L3 não for possível de avaliar como na TC de tórax, a análise de L1 pode ser um dos níveis de escolha. Nesse estudo foram considerados com miopenia mulheres e homens, respectivamente, com AME < 70,1 cm² e 110,4 cm², IME < 25,9 cm²/m² e 34,6 cm²/m² e com mioesteatose mulheres com AMR < 29,8 UH e homens com 36,3 UH (DERSTINE *et al.*, 2018).

O uso da TC em L1 demonstrou ser confiável e uma opção na avaliação da massa muscular em diversos estudos. O IME em L1 foi avaliado em um estudo com pacientes com câncer de pulmão não pequenas células e em 96% tiveram avaliações de qualidade aceitáveis quando comparados a L3 (RECIO-BOILES *et al.*, 2019). O IME ao nível de L1 foi altamente correlacionado com o IME ao nível de L3 num estudo que envolveu pacientes com câncer de pulmão de pequenas células tendo cortes sugeridos para determinar miopenia de 46 cm²/m² para homens e 29 cm²/m² para mulheres (KIM *et al.*, 2016).

O Grupo de trabalho Asiático para Sarcopenia (AWGS) reconheceu valores diferentes de pontos de corte para miopenia e miosteatose, sendo esses influenciados pela etnicidade, estilo de vida e cultura chegando, portanto, na mesma conclusão que o estudo de Nishigori *et al.* (2019), uma maior necessidade de mais estudos para padronização desses valores (NISHIMURA *et al.*, 2019).

A TC apresenta algumas limitações como alto custo, alguns casos uso da radiação e possíveis vieses na avaliação relacionados à inadequada seleção e interpretação da imagem relacionada a posição do paciente. Mas em geral, a TC apresenta uma técnica adequada para investigar a composição corporal e diferenciar tecidos corporais importantes na investigação de muitas doenças. Isso é relevante desde que, identificados os fatores de riscos como obesidade, sarcopenia e obesidade sarcopênica, uma intervenção dietética ou tratamento medicamentoso seja implementado (CENICCOLA *et al.*, 2019).

2.4. Absorciometria de dupla energia (DXA) na Sarcopenia

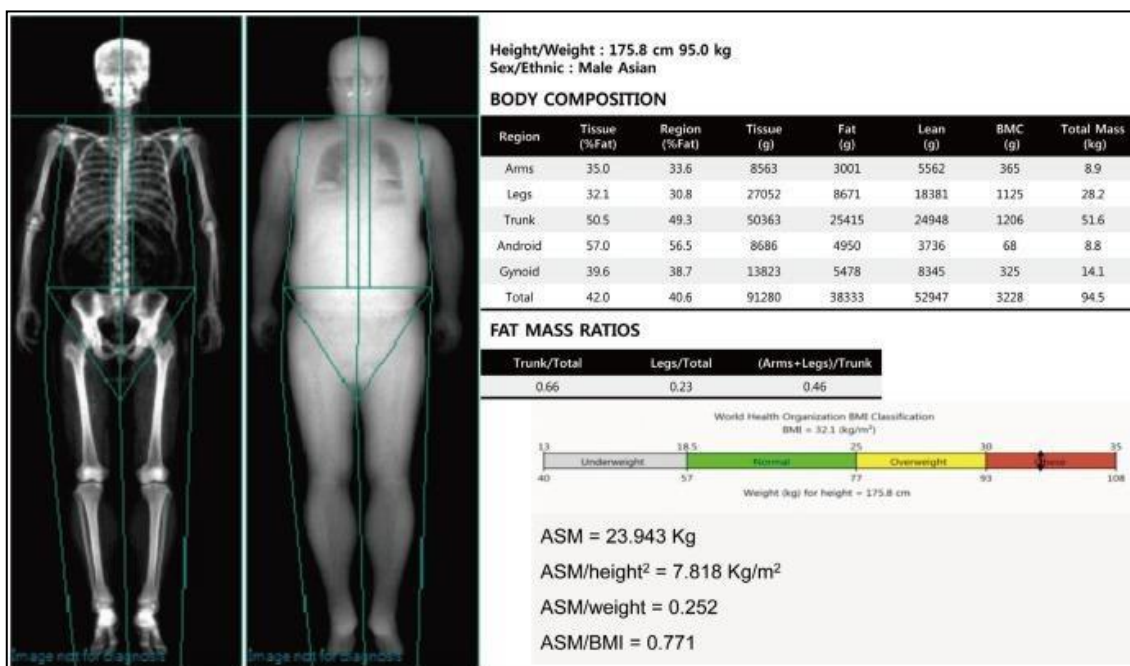
A DXA, utilizada para estudar a composição corporal, se baseia na atenuação de dois feixes de raios X com diferentes níveis de energia estimando, assim, a densidade mineral óssea, a massa gorda e a massa magra de todo o corpo ou regiões anatômicas específicas (por exemplo, braços, pernas, tronco e cabeça) (LUSTGARTEN; FIELDING RUBBIERI; 2011; MOSSELLO; DI BARI, 2014). Além disso, é possível estimar a quantidade de tecido adiposo visceral (TAV) e tecido adiposo subcutâneo (TAS) na região andróide que representam, respectivamente, um fator prejudicial e um fator protetor presumível no estado cardiometabólico do paciente (PONTI *et al.*, 2020).

A massa muscular magra e o tecido adiposo são compostos principalmente por água e compostos orgânicos, que restringem o fluxo de raios X menos do que o osso (PIETROBELLI *et al.*, 1996). A DXA avalia a massa total de tecidos musculares magros do corpo (que inclui a massa muscular esquelética, bem como a massa de todos os outros órgãos) e a massa de tecidos musculares magros apendiculares (ERLANDSON *et al.*, 2016). A massa muscular esquelética apendicular (MMEA) é atualmente a medida mais frequentemente considerada para avaliação da composição muscular na sarcopenia e é calculado a partir da soma da massa muscular dos braços e pernas (SERGI *et al.*, 2016).

A razão entre MMEA e altura ao quadrado define o índice de massa do músculo esquelético apendicular (IMMEA) que pode ser demonstrado através da Figura 5. (LEE *et al.*, 2019). Vários pontos de corte IMMEA têm sido propostos para o diagnóstico de baixa massa muscular, adotando valores abaixo do percentil 15 (para IMMEA de uma população jovem) ou inferior ao percentil 20 (para IMMEA de uma população idosa), ou abaixo de 1 ou 2 desvios padrão da média IMMEA de uma população jovem (NEWMAN *et al.*, 2003; DELMONICO *et al.*, 2007; COIN *et al.*, 2013). O EWGSOP 2 sugere ponto

de corte para avaliar baixa massa muscular através do IMMEA em homens $< 7\text{kg}/\text{m}^2$ e mulheres $< 5,5\text{kg}/\text{m}^2$. Já o SSCWD sugere que a baixa massa muscular pode ser definida usando IMMEA com z-scores derivados de uma população de adultos jovens, raça e sexo pareados (SHEPHERD *et al.*, 2015).

Figura 5 - A razão entre MMEA e altura ao quadrado define o índice de massa do músculo esquelético apendicular (IMMEA).



Fonte: Lee *et al.* (2019).

Numa revisão sistemática em que buscou analisar a prevalência de baixa massa muscular a nível mundial utilizando a DXA como método de diagnóstico de composição corporal, foram encontrados os seguintes valores, respectivamente em asiáticos e não asiáticos: 9% em homens e 6% em mulheres, 6% homens e 10% em mulheres (SHAFIEE *et al.*, 2017). A prevalência geral de baixa massa muscular de uma corte de uma população de Copenhague que adotou pontos de corte de Suetta *et al.* (2017) foi de 11,5 % quando utilizado DXA (SUETTA *et al.*, 2017). Num estudo australiano em que pontos de corte de Gould *et al.* (2014) foram utilizados, a prevalência geral foi de 19,1% (GOULD *et al.*, 2014). Portanto, nota-se que há variações quanto aos dados de referência para massa magra medidos pela DXA em diferentes populações estudadas.

DXA possui algumas limitações como não fornece informações sobre mudanças qualitativas na massa muscular, ao contrário da TC que demonstra alterações

quantitativas e qualitativas da massa muscular. O instrumento utilizado para DXA não é portátil e deve ser utilizado por um operador qualificado, aspectos que podem limitar seu uso (SERGI *et al.*, 2016). Além disso, espessura corporal, estado de hidratação e doenças com retenção de água (por exemplo, insuficiência cardíaca, renal ou hepática) podem afetar os resultados da DXA (PRADO; HEYMSFIELD, 2014). A DXA pode subestimar o grau de baixa massa muscular como resultado da superestimação da massa muscular esquelética em até 8% devido a problemas em distinguir músculo de retenção de água e infiltração de gordura muscular (HARIMOTO *et al.*, 2013).

A DXA é preferível para avaliação da composição corporal, pois realiza análise do corpo inteiro em um curto espaço de tempo, emite baixa radiação, fornece análises regionais e é um instrumento mais acessível do que a TC ou ressonância magnética (MAEDA *et al.* 2022). Comparado com outros métodos, o DXA tem sido recomendado como método padrão para avaliar composição na maioria dos grupos de pacientes (TABELA 3).

Tabela 3 - Pontos fortes e limitações de diferentes métodos de avaliação da composição corporal.

Measurement technology	Time/cost/availability	Radiation-free	Accuracy	Precision	Regional versus whole body	Muscle/fat	Intratisssue fat	VAT
Anthropometry	++	++	-/+	-/+	-	-	-	-
Air/water displacement	-	++	+	++	-	-	-	-
BIA	+	++	-/+	+	+	-/+	-	-/+
Ultrasound	+	++	+	-/+	-	+	+	+
CT	+	-	++	++	-	++	++	++
MRI	-	++	++	++	++	++	++	++
DXA	+	+	+	++	+	+	-	+

DXA dual-energy X-ray absorptiometry, *BIA* bioelectrical impedance, *CT* computed tomography, *MRI* magnetic resonance imaging, *VAT* visceral adipose tissue, + strength, with ++ defining strong evidence, - limitation

Adaptado de: Whitlock *et al.* (2009); Kendler *et al.* (2013); Ward (2018); Teigen *et al.* (2017); Lemos, Gallagher (2017).

2.5. Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença sistêmica complexa caracterizada por um envolvimento de pequenas artérias, microvasos e do tecido conjuntivo com depósito de tecido fibrótico e obliteração da microvasculatura na pele e nos órgãos internos (BARSOTTI *et al.*, 2019). Fenômeno de Raynaud é caracterizado por um intenso e reversível vasoespasm em resposta ao frio e estresse e está presente em mais de 90% dos pacientes com ES

(SCHIOPU; IMPENS; PHILLIPS, 2010). As manifestações clínicas e o prognóstico da ES são variáveis, sendo que a maioria dos pacientes têm espessamento cutâneo e o envolvimento de órgãos internos variáveis (WOLLHEIM, 2005). A ES pode afetar a pele e órgãos internos como pulmões, coração, rins, sistema músculo esquelético e trato gastrointestinal. O envolvimento da pele é o principal sintoma da doença que é avaliado através do escore de Rodnan modificado (ANEXO A). A principal causa de morte é a doença intersticial pulmonar (WU *et al.*, 2019).

A ES é uma doença reumatológica rara e os estudos epidemiológicos são escassos e caracterizados por uma grande variabilidade nas estimativas de prevalência e incidência, em parte devido à raridade da doença e manifestações clínicas, bem como à evolução dos critérios de classificação com o tempo (INGEGNOLI; UGHI; MIHAI, 2018). Estima-se, globalmente, que cerca de uma em cada 10.000 pessoas seja afetada pela doença (BOSSINI-CASTILLO *et al.*, 2015). Um estudo realizado por Ingegnoli, Ughi e Mihai (2018) demonstraram uma ampla variação nas taxas de incidência, variando globalmente de 8 a 56 novos casos/milhão/ano e taxas de prevalência, variando de 38 a 341 casos totais/milhão (INGEGNOLI; UGHI; MIHAI, 2018). Um estudo realizado em Campo Grande no Brasil, conduzido por Horimoto, *et al.* (2017), encontrou taxa de incidência de ES de 11,9 casos/milhão/ano e prevalência de 105,6 casos totais/ milhão (HORIMOTO *et al.*, 2017). Quanto ao sexo, as mulheres são mais afetadas do que homens numa proporção de 3:1 a 8:1 mulheres para homens (VALENTINI; BLACK, 2002). Recentemente um estudo realizado através de análise de dados de UK Clinical Practice Research Datalink identificou idade de pico de início da doença entre 55 e 69 anos (ROYLE *et al.*, 2018).

A etiopatogenia da ES é complexa sendo que fatores ambientais e suscetibilidade genética estão associados ao desenvolvimento da doença (ASSASSI *et al.*, 2013). Estudos com gêmeos foram feitos para confirmar o papel de fatores genéticos na esclerose sistêmica (FEGHALI-BOSTWICK; MEDSGER; WRIGHT, 2003). A exposição a produtos químicos ambientais ou pesticidas tem sido associada em estudos de casos e séries ao desenvolvimento de ES (MARIE; GEHANNO, 2015). A associação entre ES e malignidade reforçou o conceito de que a autoimunidade poderia ter papel importante para o início ou progressão da doença esclerodérmica (SHAH *et al.*, 2010).

A ES pode ser classificada em dois subtipos baseado na extensão do acometimento cutâneo: forma limitada (ESL) e forma difusa (ESD) (SOBOLEWSKI *et al.*, 2019). Os

pacientes que apresentam fibrose da pele afetando face, membros (porção distal aos joelhos e distal aos cotovelos) são classificados como tendo ESL e enquanto aqueles com fibrose do tronco, face e membros são classificados como ESD. Embora a ESL tenha uma progressão mais lenta da fibrose da pele e o fenômeno de Raynaud iniciar muito antes do aparecimento dos sintomas cutâneos, essa forma não está limitada somente ao acometimento da pele, mas também de órgãos como esôfago e pulmões (BARSOTTI; STAGNARO; DELLA ROSSA, 2015). Essa forma apresenta um bom prognóstico com sobrevida em 10 anos de mais de 90% (AL-DHAHER; POPE; OUIOMET, 2010). Os pacientes com a forma difusa apresentam um pior prognóstico devido a uma rápida progressão do envolvimento cutâneo e dos órgãos como sistema cardiovascular, pulmões e rins (SCHIOPU; IMPENS; PHILLIPS, 2010). A taxa de sobrevida em 10 anos de doença é de 65 a 82 % (AL-DHAHER; POPE; OUIOMET, 2010). A Esclerose Sistêmica sine escleroderma (ESSE) afeta 5 % dos pacientes com ES e apresenta características específicas como auto-anticorpos positivos, fenômeno de Raynaud, envolvimento dos pulmões e ausência de fibrose da pele (KUCCHARZ; KOPEĆ-MĘDREK, 2017).

Em 2013 o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Européia contra Reumatismo (EULAR) publicaram novos critérios e recomendações do manejo da ES. A menor sensibilidade dos critérios de 1980 em diagnosticar ES nas fases iniciais e as formas limitadas (20% dos casos não apresentavam critérios diagnósticas para serem incluídos) e os avanços no conhecimento sobre ES fizeram com que tanto ACR, quanto EULAR promovessem uma nova proposta de classificação (ANEXO B) (VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2013). No momento, existe apenas uma Escala de Gravidade da Doença na ES, desenvolvida por um grupo multinacional de 17 especialistas, coordenado pelos Professores Thomas Medsger Jr. (de Pittsburgh – EUA) e Alan Silman (de Manchester – Grã-Bretanha), que chegaram a um consenso sobre a necessidade de nove escalas órgão-específicas (avaliação geral, vascular periférico, pele, articulações/tendões, muscular, trato digestivo, pulmões, coração, rins), variando de 0 (sem envolvimento) a 4 (doença em fase terminal) (ANEXO C). Em razão de seu pouco tempo de utilização, ainda não existem trabalhos em diferentes casuísticas de ES avaliando a eficácia da Escala de Gravidade da Doença (FREIRE; CICONELLI; SAMPAIO-BARROS, 2004).

ES apresenta uma alta taxa de morbidade e mortalidade se comparada com outras doenças reumatológicas (TOLEDANO *et al.*, 2012). É de extrema importância conhecer os fatores prognósticos através da identificação de pacientes com alto risco de

complicações futuras antes que a doença visceral irreversível ocorra. O acompanhamento dos pacientes com ES, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização da toxicidade dos medicamentos. Quanto ao acompanhamento pós-tratamento, inexistente uma duração de tratamento pré-determinada. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente a cada 3-6 meses em serviço especializado em Reumatologia, com o objetivo de se detectarem precocemente manifestações da doença em órgãos-alvo (BRASIL, 2017).

2.5.1 Fatores Prognósticos

Diferenças entre gêneros foram encontrados em estudo obtido de banco de dados do EUSTAR com 1027 pacientes analisados. Observou-se que nos estágios iniciais da ES, o homem apresentou piores manifestações de doença grave como reagentes de fase aguda elevados e um maior envolvimento pulmonar e muscular. Essa diferença entre gêneros foi observada principalmente na ESL e foi sugerido uma maior monitorização quanto ao envolvimento visceral em homens na fase inicial da ES (CARREIRA *et al.*, 2018).

A fibrose cutânea é uma das características da ES. O escore de Rodnan modificado (mRSS) avalia o espessamento da pele através da palpação em 17 sítios anatômicos que varia de uma escala de 0 (normal) à 3 (grave). Esse método é fácil de realizar e sensível sendo comumente utilizado na prática e em ensaios clínicos (MEDSGER; BENEDEK, 2019). Pesquisadores de uma coorte de 1021 pacientes com ESD, obtidos a partir do banco de dados do EUSTAR, demonstraram uma associação entre a progressão da fibrose cutânea (mRSS >5 e <25%) com o declínio da função pulmonar e piora da sobrevida durante o período de seguimento de 1 ano. A progressão da pele em 1 ano foi um fator independente associado a todas as causas de mortalidade (WU *et al.*, 2019). No entanto, o espessamento da pele nem sempre representa perfeitamente a história natural da ES, como no caso da ESL em que, apesar o espessamento mínimo de longa data da pele (dedos apenas), complicações graves e fatais da doença como hipertensão pulmonar e envolvimento do intestino delgado com má absorção podem se desenvolver (SHAND *et al.*, 2007).

A vasculopatia na ES pode resultar numa alta morbidade e mortalidade através das manifestações como úlceras digitais (UD) e hipertensão pulmonar. Um estudo de

coorte prospectivo com mais de 300 pacientes acompanhados por um período de 5 anos identificou 10% com HP e 23% com UD (MECOLI *et al.*, 2018). A HP tem uma média de prevalência de 8-15% nos pacientes com ES (HACHULLA *et al.*, 2005; STEEN; MEDSGER, 2007). As UDs afetam aproximadamente metade dos pacientes com ES e mais de 15-20% apresentarão recorrências dessas úlceras podendo evoluir com gangrenas e amputações digitais (SEBASTIANI *et al.*, 2009; MECOLI *et al.*, 2018). Os pacientes que apresentaram o desenvolvimento de HP tiveram um maior envolvimento cutâneo difuso, uma razão entre capacidade vital forçada (CVF)/capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono (DLCO) maior que 1,6 e uma maior pressão ventricular direita de base no ecocardiograma transtorácico. Pacientes do sexo masculino e história prévia de UDs tiveram maior risco para o desenvolvimento de novas UDs (MECOLI *et al.*, 2018).

Vários parâmetros incluindo forma difusa da ES, presença do anticorpo anti-topoisomerase-1 e a diminuição da CVF têm sido identificados em vários estudos como preditores de declínio da função pulmonar (COTTRELL *et al.*, 2014; AVOUAC *et al.*, 2016). Uma diminuição da CVF $\geq 10\%$ e uma relação da CVF-DLCO (CVF 5%-9% combinado com uma DLCO de $\geq 15\%$) tem sido usado amplamente em estudos clínicos mostrando serem preditores de mortalidade nos pacientes com ES com doença pulmonar intersticial. Portanto, a magnitude do declínio da CVF está associada a um aumento da mortalidade nos pacientes com ES (GOH *et al.*, 2017). Teste de caminhada de 6 minutos representa um dos mais importantes testes para avaliar e monitorar mudanças na função pulmonar dos pacientes com ES (RIZZI *et al.*, 2018).

O envolvimento cardíaco na ES é mais comum do que previamente relatado e pode representar uma das principais causas de mortalidade (TENNØE *et al.*, 2018). Percebe-se, com a melhora da sensibilidade de investigações cardíacas, uma grande quantidade de doença cardíaca subclínica em pacientes com ES (BRUNI; ROSS, 2021). As complicações cardíacas podem ser primárias (doença coronária com consequente isquemia, fibrose miocárdica, miocardite, disfunção diastólica ou sistólica do ventrículo direito, anormalidades de condução, pericárdio) ou secundária a outras complicações da ES (HAP, DPI) ou doença renal (LAMBOVA, 2014). O estudo de Kahan *et al.* (2006) identificou uma prevalência de acometimento cardíaco de 15 a 35% e o estudo de Wangkaew *et al.* (2017) encontraram uma prevalência de 27,2% nos pacientes com ES (LAMBOVA, 2014; WANGKAEW, S. *et al.*, 2017). A disfunção do ventrículo direito

com preservação da fração de ejeção tem sido considerada como um precursor da falência cardíaca nos pacientes com ES. Um estudo de Tennøe *et al.* (2018) relatou que a disfunção do ventrículo direito é um forte preditor de morte se comparado com a HP medida pelo cateterismo do coração direito (TENNØE *et al.*, 2018).

Diferentes estudos de coorte têm relatado características independentes que se associariam com piora da sobrevida nos pacientes com ES como idade avançada, sexo masculino, forma difusa da ES, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, disfunção sistólica cardíaca, distúrbio pulmonar restritivo, capacidade pulmonar de difusão alterada, proteinúria, história de crise renal esclerodérmica e úlceras digitais. Todos têm sido confirmados a partir de estudos originados de dados do EUSTAR (WU *et al.*, 2019). O estudo de Elhai *et al.* (2017) analisou causas de morte através de certidões de óbitos na França em pacientes com ES entre 2000 e 2011, e identificou que a principal causa de mortalidade é de origem cardiovascular e desenvolveu um escore Scleroderma mOrtality p Eustar (SCOpE) de sobrevida em 3 anos. Os valores desse escore variavam entre 0 a 32, sendo que pacientes com escore ≥ 15 apresentavam maior risco de complicações relacionados à ES (ELHAI *et al.*, 2017).

Foi demonstrado através de um estudo com 706 pacientes com ES difusa, obtidos através de dados do EUSTAR, que houve associação de progressão de doença com idade, úlceras digitais, fibrose pulmonar, fraqueza muscular e proteína C reativa (PCR) elevada. Essas características clínicas dos pacientes correspondem a uma vasculopatia (UD), autoimunidade/inflamação (PCR elevada) e fibrose tecidual (fibrose pulmonar). A fraqueza muscular nesses pacientes pode ser tanto por miopatia/miosite como também por problemas gastrointestinais por malnutrição e conseqüentemente uma fraqueza muscular (BECKER *et al.*, 2019).

2.5.2 Sarcopenia na esclerose sistêmica

Recentemente muitos estudos têm focado a atenção na sarcopenia na ES. De acordo com a literatura, a prevalência da sarcopenia na ES é de 22,5% semelhante a outras doenças reumatológicas como na artrite reumatoide (20,8%), na artrite psoriásica (20%) e na espondilite anquilosante (22,7%) (BARONE, 2018). Caimmi *et al.* (2018) relataram a prevalência de miopenia de 20,7% numa coorte de pacientes com ES e mostraram uma associação entre a miopenia e a duração e gravidade do envolvimento pulmonar e

cutâneo. Nesse estudo foi utilizado a massa muscular esquelética apendicular/altura ao quadrado (kg/m^2) e o ponto de corte foi de $7,26 \text{ kg}/\text{m}^2$ para homens e $5,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ para mulheres como proposto por Baumgartner *et al.* (1998) (CAIMMI *et al.*, 2018). Outro estudo também demonstrou uma prevalência semelhante de 22,5%. (SIEGERT *et al.*, 2018). Um recente estudo encontrou uma prevalência de 42% quando avaliado através do índice de massa esquelética relativa (IMR) e 54,8% quando se usou índice de força de preensão palmar (FPP). O fato de uma maior prevalência através desse estudo pode ser devido aos índices de avaliação da sarcopenia serem diferentes dos estudos citados anteriormente em que foram usados padrões de acordo com EWGSOP (CORALLO *et al.*, 2019). No estudo mais recente de Hax *et al.* (2021), a prevalência de miopenia foi de 15 (15,9%) nos pacientes com ES pelos critérios EWGSOP2. A miopenia foi definida por meio de avaliações de DXA e FPP (HAX *et al.*, 2021). Alguns estudos de prevalência de miopenia na SSc são demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Prevalência de miopenia nos pacientes com ES

Autor	Prevalência	Pacientes (n)	Características do grupo	Valor p	Definição de sarcopenia (<i>cut off</i>)
Caimmi <i>et al.</i> (2018)	20,7	140	Italianos	-	IME (Baumgartner <i>et al.</i> , 1998)
Siebert <i>et al.</i> (2018)	22,5	129	Alemães, 91,5% feminino	-	EWGSOP ¹⁰
Corallo <i>et al.</i> (2019)	41,9 <hr/> 54,8	62	Caucasianos, Italianos	-	IME (Baumgartner <i>et al.</i> , 1998) <hr/> HS (masculino <30, feminino <20)

Fonte: NA *et al.* (2020).*

*Abreviaturas: IME: índice massa muscular esquelética; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People, HS: handgrip strength, O valor de p foi medido, respectivamente, de acordo com sexo e idade. Cada valor de p foi <0,05.

O envolvimento muscular primário e/ou secundário, processo inflamatório crônico, o uso de corticoides e drogas imunossupressoras podem ser considerados os

principais fatores de risco para o desenvolvimento da sarcopenia na ES (SALLAM; MCNEARNEY; CHEN, 2006; HARRISON *et al.*, 2012). Outras causas associadas também foram relatadas como inatividade física, envolvimento gastrointestinal e falência terminal orgânica (SIEGERT *et al.*, 2018). O envolvimento gastrointestinal na ES se baseia na redução da motilidade intestinal causando náuseas, vômitos e saciedade precoce, prejuízo da digestão por insuficiência pancreática e dificuldade na absorção atribuída a fibrose da parede intestinal e supercrescimento bacteriano (GYGER; BARON, 2012). Observou-se no estudo de Caimmi *et al.* (2018) que muitos dos pacientes com ES desnutridos também tinham miopenia (91,7%) (CAIMMI *et al.*, 2018). Um estudo recente mostrou que ter qualquer doença autoimune estava associado à sarcopenia com uma razão de chances (OR) de 1,83 (JONES *et al.*, 2020). A fraqueza e atrofia muscular podem resultar diretamente do envolvimento muscular na ES (NA *et al.*, 2020).

Observou-se que os pacientes sarcopênicos tinham maior duração da doença e pior relação da DCLO/volume alveolar e um grave escore de Medsger especialmente para pulmões e pele. Nenhuma diferença foi encontrada quanto à CVF (CAIMMI *et al.*, 2018). Já em outro estudo demonstrou-se a relação do IME com a duração da doença, escore de Rodnan modificado, envolvimento esofágico, velocidade de hemossedimentação (VHS), Fator antinuclear (FAN), DLCO e padrão da capilaroscopia. A FPP se correlacionou com a duração da doença, mRSS, VSG, DLCO e padrão da capilaroscopia (CORALLO *et al.*, 2019). O escore mRSS está presente em ambos os índices de avaliação de sarcopenia como marcador da doença e está associado a envolvimento de órgãos internos, gravidade da doença pulmonar intersticial e mortalidade da ES (MATSUDA *et al.*, 2019).

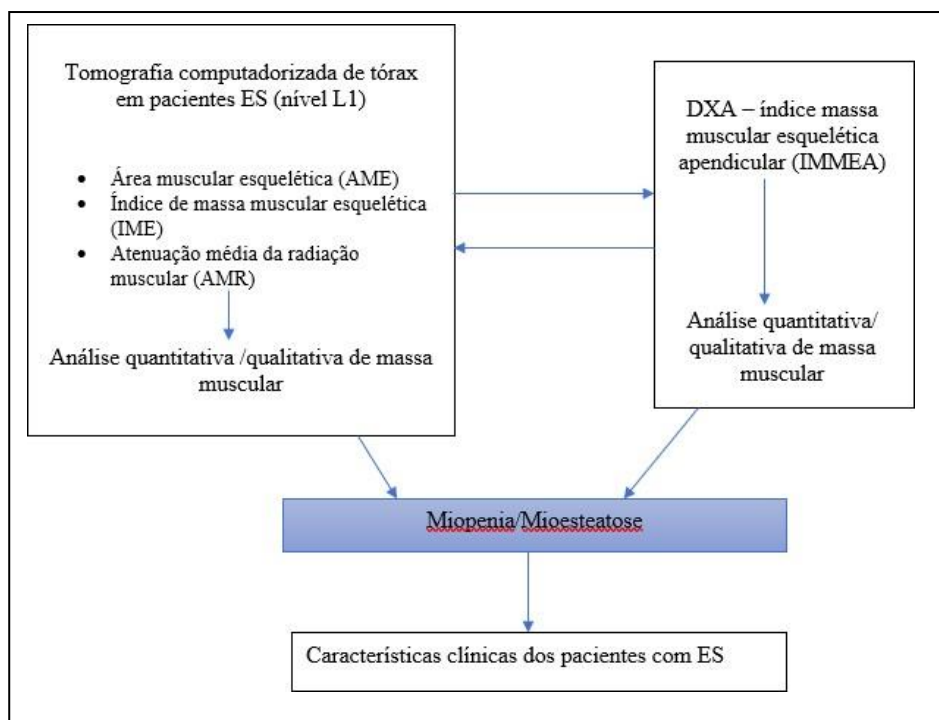
Novos estudos sobre miopenia e mioesteatose na ES se fazem necessários para diminuir o impacto como o prejuízo da força e da função muscular melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os riscos de morbimortalidade. Estudos são necessários para estabelecer melhor método para o diagnóstico de miopenia/mioesteatose nessa população bem como estabelecer melhores padrões de corte de cada de exame.

3 MARCO TEÓRICO

A sarcopenia é uma disfunção progressiva e generalizada músculo esquelética estando associada a um aumento de eventos adversos. Nos pacientes com esclerose sistêmica, a sarcopenia vem sendo cada vez mais estudada, devido a uma série de fatores intrínsecos nutricionais, inflamatórios e funcionais que predisõem estes indivíduos à perda de musculatura esquelética. A prevalência da sarcopenia vem aumentando e tomando cada vez mais espaço no mundo acadêmico com objetivos de determinar melhores métodos diagnósticos e buscar possíveis associações com fatores prognósticos.

O uso da TC como método diagnóstico de miopenia/mioesteatose vem sendo utilizado em diversos grupos de pacientes, identificando a quantidade e a qualidade muscular através de vários índices que podem ser utilizados, mas que precisam ser padronizados. Considera-se, como padrão-ouro, o uso da DXA para avaliação da composição muscular através do índice massa muscular esquelética apendicular (IMMEA). Não há estudos que identifique o melhor índice tomográfico nos pacientes com ES ao comparar com IMMEA.

O marco conceitual está representado através da Figura 6. Apesar da relevância do tema, não há dados na literatura acerca da utilização desse instrumento de medida no diagnóstico de miopenia nessa população de pacientes e sua correlação com características clínicas dos pacientes com ES.

Figura 6 - Marco conceitual.

Fonte: Da autora (2022).

4 JUSTIFICATIVA

A sarcopenia é uma doença muscular progressiva e generalizada caracterizada pela perda da massa e da força muscular. As doenças autoimunes como esclerose sistêmica têm uma predisposição para desenvolver a sarcopenia devido a vários fatores como estado pró-inflamatório e aumento da diminuição muscular pela inatividade e dor (GUPTA; DHILLON; HASNI, 2018). Estima-se que a prevalência da sarcopenia na ES é de 22,5% (BARONE *et al.*, 2018). As complicações relacionadas à sarcopenia são risco de quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

A definição de sarcopenia, um estado de depleção da massa (e função) muscular esquelética, tem sido amplamente estabelecida usando medidas através da TC e vem sendo correlacionada com um maior risco de mortalidade. O uso da TC apresenta uma viabilidade na prática clínica, uma alta precisão e especificidade na avaliação muscular e distribuição de gordura (visceral, intermuscular e subcutâneos) (BOSHIER *et al.*, 2018). O uso da TC de tórax nos pacientes com ES é utilizado rotineiramente para identificar o acometimento pulmonar e conseqüentemente também podemos fazer a análise da massa muscular.

O papel da TC de tórax para avaliar a miopenia e miosteatose nos pacientes com ES torna-se fundamental permitindo identificar o melhor índice tomográfico para avaliar a composição corporal para posteriormente correlacionar com as características clínicas desses pacientes como sexo, idade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), forma cutânea, tempo de duração da ES, uso e dose de corticoide, internações hospitalares, infecções, úlceras digitais (UD), capacidade vital forçada (CVF), difusão do monóxido de carbono (DLCO), proteína C reativa (PCR) e anticentrômero. Ao identificar-se esse grupo de pacientes, busca-se no futuro reduzir a morbimortalidade dos pacientes com ES com miopenia e mioesteatose, justificando-se, assim, a realização desse trabalho.

5 OBJETIVOS

5.1. Objetivo primário

Este estudo tem como objetivo primário descrever alterações quantitativas e qualitativas da massa muscular ao nível de L1 na TC de tórax de pacientes com esclerose sistêmica.

5.2. Objetivos secundários

Especificamente, os seguintes objetivos estão incluídos:

- Identificar melhor índice tomográfico a nível de L1 para análise da composição corporal;

- Estudar as possíveis associações transversais entre as alterações quantitativas e qualitativas de massa muscular com características clínicas relevantes, como sexo, idade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), forma cutânea, tempo de duração da ES, uso e dose de corticoide, internações hospitalares, infecções, úlceras digitais (UD), capacidade vital forçada (CVF), difusão do monóxido de carbono (DLCO), proteína C reativa (PCR) e anticentrômero;

- Estudar as possíveis associações preditivas entre as alterações quantitativas e qualitativas de massa muscular com desfechos clínicos ao longo do tempo, incluindo internações hospitalares, eventos cardiovasculares, complicações pulmonares, infecções, fraturas e mortalidade;

- Identificar os possíveis fatores associados ao desenvolvimento de alterações quantitativas e qualitativas de massa muscular.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que avaliação da massa muscular através da análise tomográfica a nível de L1 em pacientes com ES mostrou ser um método importante e alternativo no diagnóstico de miopenia e miosteatose, principalmente quando os protocolos de TC não incluem L3. Este foi o primeiro estudo que identificou o melhor índice tomográfico (AME) na avaliação de miopenia nos pacientes com ES, ao compará-lo com o método de DXA que é considerado padrão-ouro por muitos grupos de estudo de avaliação de composição muscular. É importante ressaltar que ao encontrarmos altos índices VPNs (92,6%) e VPPs (75%) para AME, medidas adicionais de rastreamento para miopenia seriam dispensáveis, contribuindo, assim, para diagnóstico antecipado de miopenia nesse grupo de pacientes.

Em relação a condições clínicas apresentadas pelos pacientes com ES, o IMC e o gênero feminino se associaram com a miopenia quando utilizado o índice AME. Os preditores de miopenia foram IMC, forma cutânea limitada da ES, presença de úlceras digitais quando AME utilizado. Esses achados nos permitem identificar fatores clínicos e preditores associados a um maior risco de baixa composição muscular nesse grupo de pacientes e, assim, planejar intervenções clínicas com objetivo de melhorar qualidade de vida e diminuir a mortalidade.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Nos últimos anos houve grandes avanços em pesquisas relacionadas à sarcopenia obtendo melhor conhecimento sobre definição, causas, diagnóstico e tratamentos para essa doença.

Ressaltamos a necessidade de não generalizar o termo sarcopenia nos estudos clínicos para avaliação de parâmetros de imagens da composição corporal. Acreditamos que os mais adequados termos a serem utilizados seriam: miopenia para baixa quantidade muscular medido através do AME e do IME e mioesteatose para baixa qualidade muscular medido através do AMR.

Com relação às técnicas utilizadas para avaliação da composição muscular, o uso da tomografia vem demonstrando em vários estudos, ser um método eficiente e simples de se utilizar e que pode ser empregado por diferentes especialistas, inclusive o reumatologista. Este estudo conseguiu demonstrar que mesmo a imagem de L3 não esteja presente na TC, a análise dos índices tomográficos a nível de L1 podem ser utilizados buscando, assim, o diagnóstico de miopenia e mioesteatose e, conseqüentemente, um melhor tratamento para os pacientes.

Há necessidade de mais estudos em pacientes com ES para avaliar: o quanto o diagnóstico precoce de miopenia reduziria a mortalidade; avaliar a sarcopenia com um todo incluindo medidas de força, massa e desempenho físico e correlacionar com variáveis clínicas e, por fim, realizar um estudo avaliando a associação de miopenia com a doença pulmonar intersticial (DPI) através de escore tomográfico em porcentagem (%).

Futuros estudos são de extrema importância para definir valores padronizados de pontos de corte para miopenia e mioesteatose quando a TC for utilizada para avaliar a composição muscular, pois sabe-se que variáveis como raça e etnia de uma população podem interferir nos resultados dos índices tomográficos. Não há, por enquanto, valores definidos para população brasileira que é muito miscigenada e a realização de estudos no Brasil tornam-se necessário.

REFERÊNCIAS

ALBANO, D. *et al.* Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. **European Radiology**, [s. l.], 2019. Doi:10.1007/s00330-019-06573-2

AL-DHAHER, F. F.; POPE, J. E.; OUIOMET, J. M. Determinants of Morbidity and Mortality of Systemic Sclerosis in Canada. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [s.

l.], v. 39, n. 4, p. 269–277, 2010. Doi:10.1016/j.semarthrit.2008.06.002

ALEIXO, G. F. P. *et al.* Myosteatosi and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [s. l.], v. 145, n. October 2019, p. 102839, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102839>.

AMINI, B.; BOYLE, S. P.; BOUTIN, R. D. L. L. Approaches to assessment of muscle mass and myosteatosi on computed tomography (CT): a systematic review. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, [s. l.], v. 74, n. 10, p. 1671–1678, 2019. Doi:10.1093/jbcr/irx057/4711272

AN, H. J.; TIZAOUI, K.; TERRAZZINO, S.; CARGNIN, S.; LEE, K. H.; NAM, S. W.; KIM, J. S.; YANG, J. W.; LEE, J. Y.; SMITH, L.; KOYANAGI, A.; JACOB, L.; LI, H.; SHIN, J. I.; KRONBICHLER, A. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v.21, n.16, p.1-21, 2020. Doi:10.3390/ijms21165678

ASSASSI, S. *et al.* Genetics of scleroderma: Implications for personalized medicine?. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 9, 2013. Doi:10.1186/1741-7015-11-9

AUBREY, J.; ESFANDIARI, N.; BARACOS, V. E.; BUTEAU, F. A.; FRENETTE, J.; PUTMAN, C. T.; MAZURAK, V. C. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. **Acta Physiologica**, [s. l.], v.210, n.3, p.489-497, 2014. Doi:10.1111/apha.12224

AVOUAC, J. *et al.* Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 103–109, 2016. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-205295

BARONE, M. VIGGIANI, M. T.; ANELLI, M. G.; FANIZZI, R.; LURUSSO, O.; LOPALCO, G. CANTARINI, L.; DI LEO, A.; LAPADULA, G.; IANNONE, F. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v.7, n.12 p.504, 2018. Doi:10.3390/jcm7120504

BARSOTTI, S. *et al.* One year in review 2019: Systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. S3–S14, 2019.

BARSOTTI, S.; STAGNARO, C.; DELLA ROSSA, A. Systemic sclerosis: A critical digest of the recent literature. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 33, p. 3–14, 2015.

BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LEDEMAN, R. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal Epidemiology**, [s. l.], v.147, n.8, p.755-763, 1998. Doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009520

BEAUDART, C. *et al.* Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–16, 2017. Doi:10.1371/journal.pone.0169548

BECKER, M. *et al.* Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: A European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. **Ann Rheum Dis.**, [s. l.], v.78, n.9, p.1242-1248, 2019. Doi:10.1136/annrheumdis-2019-215145

BOSHIER, P. R. *et al.* Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Diseases of the Esophagus**,

[s. l.], v. 31, n. 8, p. 1–11, 2018. Doi:10.1093/dote/doy047

BOSSINI-CASTILLO, L. *et al.* Genetics of systemic sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 443–451, 2015. Doi:10.1007/s00281-015-0499-z

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica**. Brasília: [s. n.], 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistemica.05-09-2017.pdf>. Acesso em: 29 set. 2022.

BRUNI, C.; ROSS, L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 101668, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101668>. doi:10.1016/j.berh.2021.101668

BRUYÈRE, O. *et al.* Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. **Eur Geriatr Med.**, [s. l.], v.7, n.3, p.243-246, 2016. Doi:10.1016/j.eurger.2015.12.009

CAIMMI, C. *et al.* Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 987–997, 2018. Doi:10.1007/s10067-017-3932-y

CARREIRA, P. E. *et al.* Gender differences in early systemic sclerosis patients: A report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. **Clinical and Experimental Rheumatology**, [s. l.], v. 36, p. S68–S75, 2018. Doi:10.5167/uzh-158317

CENICCOLA, G. D. *et al.* Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. **Nutrition**, [s. l.], v. 62, p. 25–31, 2019. Doi:10.1016/j.nut.2018.11.028

CHEN, L. K. *et al.* Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc.**, [s. l.], v.15, n.2, p.95-101, 2014. Doi:10.1016/j.jamda.2013.11.025

COIN, A. *et al.* Prevalence of Sarcopenia Based on Different Diagnostic Criteria Using DEXA and Appendicular Skeletal Muscle Mass Reference Values in an Italian Population Aged 20 to 80. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 507–512, 2013. Doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.010.

CORALLO, C.; FIORAVANTI, A.; TENTI, S.; PECETTI, G.; NUTI, R.; GIORDANO, N. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. **Rheumatology Internacional**, [s. l.], v.39, n.10, p.1767-1775, 2019. Doi:10.1007/s00296-019-04401-w

COTTRELL, T. R. *et al.* The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 1060–1066, 2014. . doi:10.1136/annrheumdis-2012-202849

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age Ageing.**, [s. l.], v.43, n.6, p.48-759, 2014. Doi:10.1093/ageing/afu115

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and

- diagnosis. **Age Ageing**, [s. l.], v.39, n.4, p.412-423, 2010. Doi:10.1093/ageing/afq034
- CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J. BOIRE, Y.; BRUÉRE, O.; CEDERHLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER, A.A.; SCHNEIDER, S. M.; SIBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M. ZAMBONI, M. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, [s. l.], v.48, n.1, p.16-31, 2019. Doi:10.1093/ageing/afy169
- CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. **Lancet**, Londres, v.393, n.1019, p.12636-2646, 29 jun., 2019. Doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
- DELMONICO, M. J. *et al.* Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 769–774, 2007. Doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x
- DERSTINE, B. A.; HOLCOMBE, S. A.; ROSS, B. E.; WANG, N. C.; SU, G. L.; WANG, S. C. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. **Scientific Reports**, [s. l.], v.8, n.1, p.1-8, 2018. Doi:10.1038/s41598-018-29825-5.
- DUNNE, R. F.; LOH, K. P.; WILLIAMS, G. R.; JATOI, A.; MUSTIAN, K. M.; MOHILE, S. G. Cachexia and sarcopenia in older adults with cancer: A comprehensive review. **Cancers (Basel)**, [s. l.], v.11, n.12, p.1-17, 2019. Doi:10.3390/cancers11121861
- DVOŘÁKOVÁ, K.; MAA, B. MOÉ KISHIDA, M. S. B,C.; JACINDA, L. I.; MSA, B.; STERIANI ELAVSKY, P. H. D. C.; PATRICIA, C.; BRODERICK, P. H. D. B.; MARK, R.; AGRUSTI, B. S. B.; MARK, T.; GREENBERG, P. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional CT image: a step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ. **Physiology & behavior**, [s. l.], v. 176, n. 5, p. 139–148, 2017. Doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
- ELHAI, M. *et al.* Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 1897–1905, 2017. Doi:10.1136/annrheumdis-2017-211448
- ERLANDSON, M. C. *et al.* Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 85, n. 8, p. 1505–1511, 2016. Doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.001.
- FEGHALI-BOSTWICK, C.; MEDSGER, T. A.; WRIGHT, T. M. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 1956–1963, 2003. Doi:10.1002/art.11173
- FIELDING, R.; VELLAS, B.; EVANS, W. Sarcopenia : an undiagnosed condition in older adults. Consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. **J Am Med Dir Assoc**, [s. l.], v.12, n.4, p.249-256, 2011. Doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003.Sarcopenia
- FREIRE, E. A. M.; CICONELLI, R. M.; SAMPAIO-BARROS, P. D. Análise dos critérios diagnósticos, de classificação, atividade e gravidade de doença na esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 40–45, 2004. Doi:10.1590/s0482-50042004000100008

- GOH, N. S. *et al.* Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. **Arthritis & rheumatology**, Hoboken, N.J. , v. 69, n. 8, p. 1670–1678, 2017. Doi:10.1002/art.40130
- GOULD, H. *et al.* Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: The Geelong osteoporosis study. **Calcified Tissue International**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 363–372, 2014. Doi:10.1007/s00223-013-9830-7
- GYGER, G.; BARON, M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: Recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. **Current Rheumatology Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 22–29, 2012. Doi:10.1007/s11926-011-0217-3
- GUPTA, S; DHILLON, R. J. S.; HASNI, S. Sarcopenia: A Rheumatic Disease? **Rheum Dis Clin North Am.**, [s. l.], v.44, n.3, p.393-404, 2018. Doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.001
- HACHULLA, E. *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 52, n. 12, p. 3792–3800, 2005. Doi:10.1002/art.21433
- HARIMOTO, N. *et al.* Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **British Journal of Surgery**, [s. l.], v. 100, n. 11, p. 1523–1530, 2013. Doi:10.1002/bjs.9258
- HARRISON, E. *et al.* Malnutrition in systemic sclerosis. **Rheumatology (United Kingdom)**, [s. l.], v. 51, n. 10, p. 1747–1756, 2012. Doi:10.1093/rheumatology/kes160
- HAX, V.; DO ESPIRITO SANTO, R. C.; DOS SANTOS, L. P.; FARION, M.; OLIVEIRA, M. S. de; TRÊS, G. L.; GASPARIN, A. A.; ANDRADE N. P. B. de; BREDEMEIR, M.; XAVIER, R. M.; CHAKR, R. M. da. Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis. **PloS One**, São Francisco, v.16, n.1 January, p.1-13, 2021. Doi:10.1371/journal.pone.0245683
- HORIMOTO, A. M. C. *et al.* Incidence and prevalence of systemic sclerosis in campo grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 107–114, 2017. Doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.005.
- INGEGNOLI, F.; UGHI, N.; MIHAI, C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 223–240, 2018. Doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005.
- IRITANI, S. *et al.* Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol.**, [s. l.], v.50, p.323–332, 2015.
- JONES, G.; PILLING, L. C.; KUO, C. L.; KUCHEL, G.; FERRUCCI, L.; MELZER, D. Sarcopenia and variation in the human leukocyte antigen complex. *The Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, [s. l.], v.75, n.2, p.301-308, 2020. Doi:10.1093/gerona/glz042
- KAHAN, A.; ALLANORE, Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**, [s. l.], v. 45, n. SUPPL. 4, p. 14–17, 2006. Doi:10.1093/rheumatology/ke1312
- KAZEMI-BAJESTANI, S. M. R.; MAZURAK, V. C.; BARACOS, V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, [s. l.], v. 54, p. 2–10, 2016. Doi.org/10.1016/j.semdb.2015.09.001.

KENDLER, D. L. *et al.* The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition. **J Clin Densitom.**, [s. l.], v.16, p.496–507, 2013.

KIM, E. Y., KIM, Y. S., PARK, I.; AHN, H. K.; CHO, E. K.; JEONG, Y. N.; KIM, J. H. Evaluation of sarcopenia in small-cell lung cancer patients by routine chest CT. **Supportive Care in Cancer**, [s. l.], v.24, n.11, p.4721-4726, 2016. Doi:10.1007/s00520-016-3321-0

KUCHARZ, E. J.; KOPEĆ-MĘDREK, M. Systemic sclerosis sine scleroderma. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 875–880, 2017. Doi:10.17219/acem/64334

LAMBOVA, S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. **World Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 993, 2014. Doi:10.4330/wjc.v6.i9.993

LEE, K. *et al.* Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. **Korean Journal of Radiology**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 205–217, 2019. Doi:10.3348/kjr.2018.0479

LEMO, T.; GALLAGHER, D. Current body composition measurement techniques. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.** [s. l.], v.24, p.310–4, 2017.

LENCHIK, L.; BOUTIN, R. D. Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning. **Seminars in Musculoskeletal Radiology**, [s. l.], v.22, n.3, p.307-322, 2018. Doi:10.1055/s-0038-1641573.

LUSTGARTEN, M. S.; FIELDING, R. A. Assessment of analytical methods used to measure changes in body composition in the elderly and recommendations for their use in phase II clinical trials. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 368–375, 2011. Doi:10.1007/s12603-011-0049-x

MAEDA, S. S. *et al.* Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. **Advances in Rheumatology**, [s. l.], v. 62, n. 1, 2022.

MARIE, I.; GEHANNO, J. F. Environmental risk factors of systemic sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 463–473, 2015. Doi:10.1007/s00281-015-0507-3

MARTIN, L. *et al.* Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. **J Clin Oncol.**, [s. l.], v.31, p.1539–1547, 2013.

MATSUDA, K. M. *et al.* Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: A retrospective observational study. **Arthritis Research and Therapy**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1–10, 2019. Doi:10.1186/s13075-019-1919-6

MECOLI, C. A. *et al.* Vascular complications in systemic sclerosis: a prospective cohort study. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 2429–2437, 2018. Doi:10.1007/s10067-018-4148-5

MEDSGER, T. A.; BENEDEK, T. G. History of skin thickness assessment and the

Rodnan skin thickness scoring method in systemic sclerosis. **Journal of Scleroderma and Related Disorders**, [s. l.], 2019. Doi:10.1177/2397198318823122

MORLEY, J. E. *et al.* Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. **J Am Med Dir Assoc.**, [s. l.], v.12, p.403-409, 2011.

NEWMAN, A. B. *et al.* Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 51, n. 11, p. 1602–1609, 2003. Doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x

NISHIGORI, T. *et al.* Optimal Cutoff Values of Skeletal Muscle Index to Define Sarcopenia for Prediction of Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 3596–3603, 2018. Doi.org/10.1245/s10434-018-6728-7.

NISHIMURA, J. M.; ANSARI, A. Z.; D’SOUZA, D. M.; MOFFATT-BRUCE, S. D.; MERRITT, R. E.; KNEUERTZ, P. J. Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass as a Predictor of Outcomes in Lung Cancer Surgery. **The Annals of Thoracic Surgery**, [s. l.], v.108, n.5, p.1555-1564, 2019. Doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.090

PIETROBELLI, A. *et al.* Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: Review of physical concepts. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 271, n. 6 34-6, p. 941–951, 1996. Doi:10.1152/ajpendo.1996.271.6.e941

PONTI, F. *et al.* Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. **Front Endocrinol (Lausanne).**, [s. l.], v.10, Jan. 2020. Doi:10.3389/fendo.2019.00861

PRADO, C. M. M.; HEYMSFIELD, S. B. Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 38, n. 8, p. 940–953, 2014. Doi:10.1177/0148607114550189

PRADO, C. M.; LIEFFERS, J. R.; MCCARGAR, L. J.; REIMAN, T.; SAWYER, M. B.; MARTIN, L.; BACAROS, V. E. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **Lancet Oncology**, [s. l.], v.9, n.7, p.629-635, 2008. Doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0

RECIO-BOILES, A.; GALEAS, J. N.; GOLDWASSER, B.; SANCHES, K.; MAN, L. M. W.; GENTZLER, R. D.; GILDERSLEEVE, J.; HOLLEN, P. J.; GRALLA, R.J. Enhancing evaluation of sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by assessing skeletal muscle index (SMI) at the first lumbar (L1) level on routine chest computed tomography (CT). **Supportive Care in Cancer**, [s. l.], v.26, n.7, p.2353-2359, 2019. Doi:10.1007/s00520-018-4051-2.

RIZZI, M. *et al.* Usefulness of six-minute walk test in systemic sclerosis. **Clinical and experimental rheumatology**, Italy, v. 36 Suppl 1, n. 4, p. 161–167, 2018.

ROSENBERG, I. Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia : Origins and Clinical Relevance. **Clin Geriatr Med.**, [s. l.], v.27, n.3, p.337-339, 2011.

ROSSI, F.; VALDORA, F.; BIGNOTTI, B.; TORRI, L.; SUCCIO, G.; TAGLIAFICO, A. S. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. **Cancer Treat Res Commun**, United Kingdom, v.21, p:100154, 2019. Doi:10.1016/j.ctarc.2019.100154.

ROYLE, J. G. *et al.* The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 2103–2111, 2018. Doi:10.1007/s10067-018-4182-3

RUBBIERI, G.; MOSSELLO, E.; DI BARI, M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. **Clin Cases Miner Bone Metab.**, [s. l.], v.11, n.3, p.181-184, 2014. Doi:10.11138/ccmbm/2014.11.3.181

SAKURAI, K. *et al.* Adverse effects of low preoperative skeletal muscle mass in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer. **Ann Surg Oncol.**, [s. l.], v.24, p.2712–2719, 2017.

SALLAM, H.; MCNEARNEY, T. A.; CHEN, J. D. Z. Systematic review: Pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 691–712, 2006. Doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x

SCHIOPU, E.; IMPENS, A. J.; PHILLIPS, K. Digital ischemia in scleroderma spectrum of diseases. **International Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 2010, 2010. Doi:10.1155/2010/923743

SEBASTIANI, M. *et al.* Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. **Arthritis Care and Research**, [s. l.], v. 61, n. 5, p. 688–694, 2009. Doi:10.1002/art.24394

SERGI, G. *et al.* Imaging of sarcopenia. **Eur J Radiol.**, [s. l.], v.85, n.8, p.1519-1524, 2016. Doi:10.1016/j.ejrad.2016.04.009

SHAFIEE, G.; KESHTKAR, A.; SOLTANI, A.; AHADI, Z.; LARIJANI, B.; HESHMAT, R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. **J Diabetes Metab Disord.**, [s. l.], v.16, n.1, p.1-10, 2017. Doi:10.1186/s40200-017-0302-x

SHAH, A. A. *et al.* Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 62, n. 9, p. 2787–2795, 2010. Doi:10.1002/art.27549

SHAND, L. *et al.* Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Application of a latent linear trajectory model. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 56, n. 7, p. 2422–2431, 2007. Doi:10.1002/art.22721

SHEPHERD, J. A. *et al.* Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. **Journal of Clinical Densitometry**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 274–286, 2015. Doi.org/10.1016/j.jocd.2015.06.013.

SIEGERT, E. *et al.* Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. **Nutrition**, [s. l.], v. 55–56, p. 51–55, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.046>. doi:10.1016/j.nut.2018.03.046

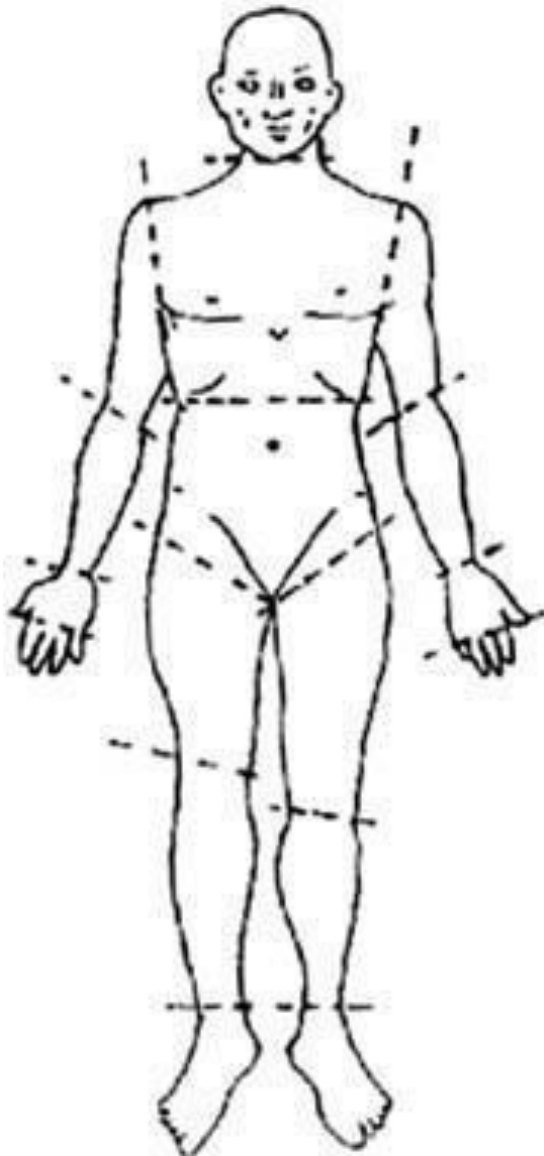
SOBOLEWSKI, P. *et al.* Systemic sclerosis – Multidisciplinary disease: Clinical features and treatment. **Reumatologia**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 221–233, 2019. Doi:10.5114/reum.2019.87619

- STEEN, V. D.; MEDSGER, T. A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. **Ann Rheum Dis.**, [s. l.], v.66, n.7, p.940-944, 2007. Doi:10.1136/ard.2006.066068
- STUDENSKI, S. A.; PETERS, K. W.; ALLEY, D. E. *et al.* The FNII sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **Journals Gerontol – Ser A Biol Sci Med Sci.**, [s. l.], v.69, n.A(5), p.547-558, 2014. Doi:10.1093/gerona/glu010
- SUETTA, C. *et al.* The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function in a Danish cohort aged 20–93 years. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1316–1329, 2019. Doi:10.1002/jcsm.12477
- TEIGEN, L. M. *et al.* The use of technology for estimating body composition: strengths and weaknesses of common modalities in a clinical setting [formula: see text]. **Nutr Clin Pract.**, [s. l.], v.32, p.20–9, 2017.
- TENNØE, A. H. *et al.* Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 72, n. 15, p. 1804–1813, 2018. Doi:10.1016/j.jacc.2018.07.068
- TOLEDANO, E. *et al.* A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. **Reumatologia Clinica**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 334–341, 2012. Doi:10.1016/j.reuma.2012.05.006
- TOLEDO, D. O. *et al.* The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 25, p. 114–120, 2018. Doi:10.1016/j.clnesp.2018.03.122
- VALENTINI, G.; BLACK, C. Systemic sclerosis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 807–816, 2002. Doi:10.1053/berh.2002.0258
- VAN DEN HOOGEN, F. *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 65, n. 11, p. 2737–2747, 2013. Doi:10.1002/art.38098
- WAHLEN, B. M. *et al.* Impact of sarcopenia in trauma and surgical patient population: A literature review. **Asian Journal of Surgery**, [s. l.], 2019. Doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.10.010.
- WANGKAEW, S. *et al.* Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. **Rheumatology International**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 2087–2094, 2017. Doi:10.1007/s00296-017-3846-7
- WARD, L. C. Human body composition: yesterday, today, and tomorrow. **Eur J Clin Nutr.** [s. l.], v. 72, p.1201–7, 2018.
- WHITLOCK, G. *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet.**, [s. l.], v.373, p.1083–96, 2009.
- WOLLHEIM, F. A. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. **Rheumatology**, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 1212–1216, 2005. Doi:10.1093/rheumatology/keh671
- WU, W. *et al.* Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the european scleroderma trials and research (eustar) cohort. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s.

l.], v. 78, n. 5, p. 648–656, 2019. Doi:10.1136/annrheumdis-2018-213455

ZHUANG, C. L. *et al.* Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. **Medicine**, Baltimore, v.95, p.e3164, 2016.

GUPTA, S; DHILLON, R. J. S.; HASNI, S. Sarcopenia: A Rheumatic Disease? **Rheum Dis Clin North Am.**, [*s. l.*], v.44, n.3, p.393-404, 2018. Doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.001

ANEXOS**ANEXO A - Escore cutâneo de Rodnan modificado.**

- | |
|-----------------------------------|
| 0 - Pele normal |
| 1 - Pele espessada, mas pregueia |
| 2 - Pele espessada e não pregueia |
| 3 - Pele espessada e aderida |

Índice cutâneo de Rodnan modificado. A superfície cutânea total é dividida em 17 áreas indicadas pelas linhas tracejadas e em cada uma dessas áreas o índice cutâneo é estimado pela palpação manual. O escore final é a soma dos pontos de cada uma das áreas. A variação total é de 0 a 51.

**ANEXO B - Critérios de classificação para Esclerose Sistêmica criados pelos
Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Européia contra Reumatismo
(EULAR)**

Critérios de classificação ACR/EULAR 2013	
Espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas (critério suficiente)	9
Espessamento cutâneo dos dedos (apenas o maior escore):	
<i>Puffy fingers</i>	2
Esclerodactilia (distal às MCF e proximal às IFP – sobre a falange proximal)	4
Lesões nas pontas dos dedos (apenas o maior escore):	
Úlceras digitais	2
<i>Pitting scar</i>	3
Telangiectasia	2
Capilaroscopia anormal	2
Hipertensão arterial pulmonar OU doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud	3
Autoanticorpos associados à ES:	
Anti-centrômero OU Antitopoisomerase I (anti-Scl70) OU anti-RNA polimerase III	3

Pacientes com pontuação ≥ 9 são classificadas como apresentando Esclerose Sistêmica definitiva.

ANEXO C - Declaração de conhecimento e cumprimento da lei geral de proteção de dados para pesquisas avaliadas pelo CEP HCPA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HCPA

DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO E CUMPRIMENTO DA LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS PARA PESQUISAS AVALIADAS PELO CEP HCPA

Título do projeto: AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR POR TOMOGRAFIA DE TÓRAX EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO DE COORTE

Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados ([Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018](#)) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Declaram estar cientes que o acesso e o tratamento dos dados deverão ocorrer de acordo com o descrito na versão do projeto aprovada pelo CEP-HCPA

Nome	Assinatura
Prof.Dr.Rafael Mendonça da Silva Chakr	
Prof. Dr. Tiago Severo Garcia	
Daniela Silva da Rocha	
Dra. Vanessa Hax	
Dra. Andrese Aline Gasparin	
Natalia Bocaccio Mainardi	
Julia Tessari	

Data: 16/03/2021

ANEXO D - Justificativa para dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

Gostaríamos de agradecer as importantes considerações e sugestões emitidas pelo CEP/HCPA ao nosso projeto.

Vimos por meio desta solicitar a dispensa da aplicação do TCLE do projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DA MASSA MUSCULAR POR TOMOGRAFIA DE TÓRAX EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO DE COORTE".

Declaro que o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em base de dados para fins de pesquisa científica, será feito somente após aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética. Informo também, que o sigilo das informações levantadas está assegurado pelo Termo de Compromisso e Confidencialidade, o qual garante que estas informações não serão divulgadas fora deste projeto.

A dispensa do TCLE se pauta na seguinte justificativa:

- 1 Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários de pacientes que foram atendidos no ambulatório de reumatologia do HCPA e que já consentiram em outro projeto de **Nº do projeto CAAE: 06473019.0.0000.5327**. Nesse estudo há um trecho que se poderia utilizar desses dados em outros projetos ("Após a realização das análises previstas neste projeto, os dados serão armazenados. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo").
- 2 No presente projeto, após a utilização dos dados do projeto de **Nº do projeto CAAE: 06473019.0.0000.5327**, não haverá repercussão direta ou individual após resultados obtidos. Não haverá alterações/ influência na rotina/ tratamento individual de cada participante da pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar individual.
- 3 Os pacientes terão que assinar um novo consentimento informado na pesquisa **Nº do projeto CAAE: 06473019.0.0000.5327** nos próximos meses e incluir um outro consentimento poderia atrasar a coleta de dados.
- 4 No nosso projeto utilizaremos somente dados dos pacientes que autorizaram o armazenamento do projeto citado. Iremos avaliar dados clínicos e de imagens desses pacientes que já consentiram e não utilizaremos informações de pacientes que não apresentarem o TCLE.
- 5 Em anexo, para conhecimento do CEP, o TCLE do projeto anterior (Nº do projeto CAAE: 06473019.0.0000.5327) que iremos utilizar as informações.

Atenciosamente,

Pesquisador principal:

Professor Rafael Mendonça da Silva Chakr

Mestranda:

Daniela Silva da Rocha

Alegre, 15 de agosto de 2021

ANEXO E - Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – Pg. 49,50 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – Pg. 49,50
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – Pg. 50,51
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses – Pg. 51
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper – Pg. 51
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – Pg. 51-55
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up – Pg. 51-55 (b) <i>Cohort study</i> - For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – Pg. 52-55
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group – Pg. 52-55
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias – Pg. 51,53
Study size	10	Explain how the study size was arrived at – Pg.55
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – Pg. 55
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding – Pg. 55,56 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions – Pg. 55,56 (c) Explain how missing data were addressed – Pg. 55,56 (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed – (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed – Pg.56, Table 1 (b) Give reasons for non-participation at each stage – Pg. 51,53 (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders – Pg. Table 1 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest – Pg. 56-58 (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) – Pg. 56,60
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time – Pg.56-61
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included – Pg. 58-61 (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized – Pg. 58-61 (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period – Pg. 58-61
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses - Table 2

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives – Pg. 62,64
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias – Pg. 65
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence – Pg. 62-66
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results – Pg. 65

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based – Pg. 65
---------	----	---