

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

**PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SARCOPENIA EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA - UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

VANESSA HAX

Porto Alegre

2023

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

**PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SARCOPENIA EM PACIENTES
COM ESCLEROSE SISTÊMICA - UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Vanessa Hax

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Hax, Vanessa
PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SARCOPENIA
EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA - UM ESTUDO DE
COORTE PROSPECTIVO / Vanessa Hax. -- 2023.
172 f.
Orientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Esclerose sistêmica. 2. Sarcopenia. 3.
Biomarcadores. 4. Activina A. I. Mendonça da Silva
Chakr, Rafael, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Professor Claiton Viegas Brenol

Professora Cristiane Kayser

Professor Odirlei André Monticelo

Professor Renato Gorga Bandeira de Mello

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Darcy Hax e Evony Stocker Hax, pelo carinho e pelos ensinamentos, bem como pelo exemplo e dedicação incessantes em me inspirar na busca pelo aprimoramento pessoal e profissional.

Ao meu marido, Bruno Passos Fialho, por ser refúgio durante as intempéries e pelo carinho e apoio incondicionais ao longo dessa jornada.

A minha irmã, Gisele Hax, e ao meu sobrinho, Vinicius Hax Finamor Pinto, por me motivarem sempre a seguir em frente e a valorizar cada vez mais mesmo os detalhes aparentemente insignificantes do nosso dia-a-dia.

A irmã que a vida generosamente me deu, Dra. Andrese Gasparin, exemplo de esforço ímpar na superação dos desafios pessoais e de dedicação e amor verdadeiros a Reumatologia.

A toda minha família, que mesmo distante se faz muito presente pelo carinho a mim dedicado.

Ao meu orientador, Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr, exemplo de pesquisador consciente, pelo seu empenho e dedicação em demonstrar a importância prática do conhecimento científico, atuando ativamente em prol de meu crescimento profissional e intelectual.

As minhas amigas e colegas de trabalho, Gabriela Ratkiewicz Taffarel, Dra. Natalia Sarzi Sartori e Dra. Nicole Pamplona Bueno de Andrade, pelo companheirismo e pela convivência fraterna capazes de transformar as experiências diárias em fonte de contínuo aprendizado.

Aos colegas do laboratório de doenças autoimunes (Labdai), time unido e perspicaz, pelo apoio, empenho e dedicação, contribuindo incansavelmente em cada etapa deste projeto.

Aos professores Charles Lubianca Kohem, Claiton Viegas Brenol, João Carlos Tavares Brenol, Odirlei André Monticielo, Ricardo Machado Xavier e Sandra Helena Machado, pelos valorosos ensinamentos de vida e de reumatologia.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por propiciar um ambiente de trabalho favorável ao aprimoramento profissional e crescimento intelectual.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela oportunidade de realizar meu doutorado.

Aos pacientes que fizeram parte dessa pesquisa, por sua dedicação despreziosa e voluntária a causa científica e por nos inspirarem diariamente a seguir em frente.

A todos os demais que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão desse trabalho.

“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a fez tão importante.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Introdução: A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune multissistêmica, de etiopatogenia complexa, com expressão fenotípica heterogênea e prognóstico limitado. Apenas recentemente estudos têm avaliado a prevalência e as associações clínicas da sarcopenia nessa população, e até o momento o seu impacto na morbi-mortalidade pela doença é desconhecido.

Objetivo: Investigar as associações diagnósticas e prognósticas de parâmetros clínicos e laboratoriais de sarcopenia e ES.

Métodos: Coorte prospectiva incluindo 94 pacientes com ES em seguimento no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). ES foi definida de acordo com os critérios de classificação do ACR/EULAR de 2013 ou os critérios para ES precoce propostos por *LeRoy* e *Medsgger*. Sarcopenia foi definida de acordo com as recomendações do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) atualizadas em 2019 (EWGSOP2), com avaliação da força de prensão palmar, avaliação da massa magra por meio de densitometria corporal total e avaliação do desempenho físico por meio do *short physical performance battery* (SPPB). Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica detalhada, ferramentas para rastreamento de sarcopenia e fragilidade, provas de função pulmonar, ecocardiograma e dosagem de irisin, miostatina e activina A séricas por meio da técnica de ELISA na inclusão. Após 3 anos de seguimento, os pacientes foram reavaliados, sendo registrados dados sobre hospitalizações, infecções e óbitos ocorridos no período. Análise de regressão multivariada foi realizada para avaliar fatores independentemente associados à sarcopenia no *baseline*. Alterações nos parâmetros de sarcopenia ao longo do tempo foram analisadas por equações de estimativa generalizada. Correlação de Pearson ou Spearman foi utilizada para correlacionar os biomarcadores com parâmetros de sarcopenia. Análise de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para análise de biomarcadores contra mortalidade. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier foi utilizada para avaliação dos parâmetros de sarcopenia em relação à mortalidade.

Resultados: Noventa e quatro pacientes foram acompanhados por uma média de 2,7 anos. A idade média foi de $60,5 \pm 10,3$ anos e a duração de doença de $13,1 \pm 8,2$ anos. A prevalência de sarcopenia foi de 15,9% no início do estudo e a sarcopenia foi associada à duração da doença ($p=0,004$), desnutrição ($p=0,03$) e úlceras digitais ($p=0,038$). De acordo com o fenótipo de

fragilidade física, 33 pacientes (35,1%) foram considerados frágeis e 53 (56,4%) pré-frágeis. Quatorze pacientes morreram durante o acompanhamento. Ao final do seguimento, houve queda significativa na prevalência de sarcopenia (5,6%, $p=0,018$) e não foi encontrada associação de sarcopenia com mortalidade, internações, infecções, piora da função pulmonar e novas úlceras digitais. Também houve redução significativa na prevalência de desnutrição ($p=0,049$), fragilidade ($p=0,003$) e inatividade física ($p>0,001$). O índice de atividade revisado do *European Scleroderma Trials and Research group* (EUSTAR) no *baseline* foi o único preditor de mortalidade em 3 anos na nossa população ($p=0,03$) e esse índice não mudou significativamente ao longo do tempo ($p=0,838$). Com relação aos biomarcadores, os níveis séricos de activina A não foram associados à presença de sarcopenia, nem apresentaram correlação com ASMI e força de preensão manual, contudo os níveis de activina A foram mais elevados entre os óbitos ($p<0.001$) e, por meio da análise de curva ROC, níveis de activina A ≥ 363 pg/ml foram associados a menor sobrevida.

Conclusão: Sarcopenia é prevalente em pacientes com ES de longa duração e está associada à desnutrição. Nesta coorte não foi encontrada associação de sarcopenia com mortalidade em 3 anos e esta ausência de associação pode ter sido consequência da diminuição da prevalência de sarcopenia, bem como da melhora dos parâmetros nutricionais e físicos, durante o seguimento. Além disso, nosso estudo demonstrou que os níveis séricos de activina A são importantes preditores de mortalidade em pacientes com ES.

Palavras chave: esclerose sistêmica, esclerodermia, sarcopenia, biomarcadores, activina A.

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem autoimmune disease of complex etiopathogeny, heterogeneous in its phenotypic expression and with a limited prognosis. Only recently some studies have evaluated the prevalence and clinical implications of sarcopenia in this population and its impact on disease-related morbidity and mortality is still unknown.

Objective: To investigate the diagnostic and prognostic associations of clinical and laboratory parameters of sarcopenia and SSc.

Methods: Prospective cohort that include 94 SSc patients in follow-up at the rheumatology's outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). SSc was defined according to the ACR/EULAR 2013 classification criteria for SSc or the criteria suggested by LeRoy and Medsger for diagnosis of early forms of SSc. Sarcopenia was defined according to the revised 2019 European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) diagnostic criteria with assessments of handgrip strength, body composition by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and physical performance by short physical performance battery. Patients were underwent to an extensive clinical evaluation, screening tools for sarcopenia and frailty, pulmonary function tests and echocardiogram, and serum levels of myostatin, activin A and irisin were accessed at the baseline. After 36 months of follow-up, these patients were reevaluated and data about hospitalizations, infections and mortality. Multivariable regression analysis was performed to assess factors independently associated with sarcopenia in the baseline. Changes in sarcopenia parameters over time were analyzed by generalized estimating equations. Pearson or Spearman correlation tests were used to correlate biomarkers with parameters of sarcopenia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used for analysis of biomarkers against mortality. Kaplan-Meier survival analysis was used to assess sarcopenia parameters in relation to mortality.

Results: Ninety-four patients were followed for a mean of 2.7 years. The mean age was 60.5 ± 10.3 years with mean disease duration of 13.1 ± 8.2 years. The prevalence of sarcopenia was 15.9% at baseline and sarcopenia was associated with disease duration ($p=0.004$), malnutrition ($p=0.03$), and digital ulcers ($p=0.038$). According to physical frailty, 33 patients (35.1%) were considered frail and 53 patients (56.4%) pre-frail. Fourteen patients died during follow-up. At the end of follow-up, there was a significant drop in the prevalence of sarcopenia (5.6%, $p=0.018$) and no association was found between sarcopenia and mortality, hospitalizations, infections, worsening

of lung function and new digital ulcers. Also, there was a significant reduction in the prevalence of malnutrition ($p=0.049$), frailty ($p=0.003$) and physical inactivity ($p>0.001$). Activity by European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) revised activity index in the baseline was the only predictor of 3-year mortality in our population ($p=0.03$) and this index has not significantly changed over time ($p=0.838$). About biomarkers, activin A was not associated with sarcopenia, nor correlated with ASMI and handgrip strength, but circulating levels of activin A were higher in deceased patients ($p<0.001$) and ROC curve analysis suggested that a threshold of 363 pg/ml may have a good predictive value for mortality.

Conclusion: Sarcopenia is prevalent in patients with long-standing SSc and is associated with malnutrition. In our cohort, no association was found between sarcopenia and 3-year mortality and that may be a consequence of the decrease in the prevalence of sarcopenia, as well as the improvement in nutritional and physical parameters, during follow-up. In addition, our study demonstrates that circulating activin A predicts mortality in patients with SSc.

Key Words: systemic sclerosis, scleroderma, sarcopenia, biomarkers, activin A.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

| | |
|--|----|
| Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca | 21 |
| Figura 2: Tríade fisiopatogênica da ES | 24 |
| Figura 3: Algoritmo para rastreamento e diagnóstico de sarcopenia segundo o EWGSOP2 | 34 |
| Figura 4: Visão conceitual esquemática da sobreposição entre fragilidade e sarcopenia | 44 |
| Figura 5: Fluxograma de rastreamento de desnutrição utilizado no MUST..... | 47 |
| Figura 6: Fluxograma para o diagnóstico de desnutrição de acordo com o ESPEN | 48 |
| Figura 7: Mecanismos envolvidos na fisiopatogênese da sarcopenia | 49 |
| Figura 8: Marco conceitual esquemático | 70 |

LISTA DE FIGURAS DOS ARTIGOS

ARTIGO 1 - Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis

Figure 1: Prevalence of sarcopenia according to each screening tool and EWGSOP2 95

Figure 2: ROC curve analysis of four sarcopenia screening tests in relation to sarcopenia defined according to EWGSOP2 criteria 96

Supplementary Figure 1. Study flow diagram 101

ARTIGO 2 - Physical frailty in patients with systemic sclerosis

Figure 1: ROC curve analysis of three screening tests for frailty in relation to the physical frailty phenotype 115

ARTIGO 3 - Clinical and laboratory parameters of sarcopenia in patients with systemic sclerosis - a prospective cohort study

Figure 1: Changes over time in relation to the classification of sarcopenia..... 137

Figure 2: Kaplan–Meier survival curves in relation to sarcopenia according to EWGSOP2, malnutrition and activity by EUSTAR revised index 140

Figura 3: ROC curve analysis of serum levels of activin A in relation to mortality and Kaplan–Meier survival curves according to Activin A..... 142

Supplementary figure 1: Changes over time in ASMI, handgrip, BMI and HAQ in each patient with definite sarcopenia in the baseline who completed follow-up (12 patients) and the new-onset case of sarcopenia (red line)..... 151

Supplementary figure 2: Changes over time in activity by EUSTAR index, physical activity according to IPAQ and physical frailty according to Fried criteria in each patient with definite sarcopenia in the baseline who completed follow-up (12 patients) and the new-onset case of sarcopenia (red line) 152

Supplementary figure 3: Changes over time in ASMI for each patient that concluded the follow-up period (72 patients) 153

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Exemplos de opções terapêuticas para as manifestações clínicas da ES..... | 29 |
| Tabela 2: Critérios para sarcopenia propostos originalmente pelo EWGSOP | 32 |
| Tabela 3: Critérios para sarcopenia do EWGSOP atualizados em 2019 (EWGSOP2) | 33 |
| Tabela 4: Classificação da sarcopenia de acordo com a etiologia | 35 |
| Tabela 5: Pontos de corte sugeridos pelo EWGSOP2 | 40 |
| Tabela 6: Critérios de classificação de fragilidade de acordo com Fried | 42 |
| Tabela 7: Resumo dos principais artigos publicados avaliando alterações da composição corporal e sarcopenia em pacientes com ES | 66 |

LISTA DE TABELAS DOS ARTIGOS

ARTIGO 1 - Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis

| | |
|---|----|
| Table 1: Clinical characteristics of patients with SSc, stratified by sex | 94 |
| Table 2: Test characteristics and ROC models for the screening tests for identifying sarcopenia (EWGSOP2)..... | 97 |

ARTIGO 2 - Physical frailty in patients with systemic sclerosis

| | |
|---|-----|
| Table 1: Clinical characteristics of SSc patients stratified by physical frailty phenotype | 112 |
| Table 2: Frailty classification according to different definitions..... | 113 |
| Table 3: Prevalence of each one component of physical frailty phenotype and FRAIL scale... | 114 |
| Table 4: Test characteristics for the screening tests for identifying physical | 116 |
| Table 5: Association of frailty with HAQ, BADL and gastrointestinal symptoms..... | 117 |
| Supplementary table 1. Summary of instruments used for frailty assessment in this study | 120 |

ARTIGO 3 - Clinical and laboratory parameters of sarcopenia in patients with systemic sclerosis - a prospective cohort study

| | |
|---|-----|
| Table 1: Clinical characteristics of SSc patients, stratified by the presence of sarcopenia | 133 |
| Table 2: Disease severity and activity index, stratified by the presence of sarcopenia | 135 |
| Table 3: Multivariable Poisson Regression Analysis to assess factors independently associated with definite sarcopenia according to EWGSOP2 | 136 |
| Table 4: Clinical characteristics of SSc patients, in the baseline and after follow-up | 138 |
| Table 5: Differences in biomarkers according to vital status..... | 141 |
| Supplementary table 1: Clinical characteristics of patients with SSc in the baseline, stratified by the presence of sarcopenia (non-sarcopenic, dynapenia and sarcopenia)..... | 149 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|------------|--|
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| ActRII | Receptores de activina do tipo II |
| ALK4 | <i>Activin-like kinase-4</i> |
| Anti-Scl70 | Anticorpo antitopoisomerase 1 |
| BMP | Proteínas morfogenéticas ósseas |
| Cdk2 | <i>Cyclin-dependent kinase 2</i> |
| CEP | Comitê de ética em pesquisa |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CK | Creatina Kinase |
| CPU | Capilaroscopia periungueal |
| CVF | Capacidade vital forçada |
| CYC | Ciclofosfamida |
| DEXA | Densitometria corporal total |
| DIP | Doença intersticial pulmonar |
| DLCO | Capacidade difusional de monóxido de carbono |
| DP | Desvio-padrão |
| DPOC | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| EAV | Escala analógica visual |
| ES | Esclerose sistêmica |
| ESCEO | <i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i> |
| EScSG | <i>European Scleroderma Study Group</i> |
| ESPEN | <i>European Society of Clinical Nutrition and Metabolism</i> |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| EUSTAR | <i>EULAR Scleroderma Trials and Research</i> |
| EWGSOP | <i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> |
| FAN | Fator antinuclear |
| FFMI | <i>Fat Free Mass Index</i> |

| | |
|-------|---|
| FNIH | <i>Foundation for the National Institutes of Health</i> |
| FRy | Fenômeno de Raynaud |
| FSH | Hormônio folículo-estimulante |
| GDF | <i>Growth and differentiating factor</i> |
| GH | <i>Growth hormone</i> |
| HAP | Hipertensão arterial pulmonar |
| HAQ | <i>Health Assessment Questionnaire</i> |
| Hb | Hemoglobina |
| HC | Hormônio do crescimento |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| IGF-1 | <i>Insulin like growth factor-1</i> |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IPAQ | <i>International Physical Activity Questionnaire</i> |
| MMF | Micofenolato mofetil |
| MRF | <i>Myogenic regulatory factors</i> |
| MUST | <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i> |
| MyoD | <i>Myogenic determination factor</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PCR | Proteína C reativa |
| PFP | Provas de função pulmonar |
| RNM | Ressonância nuclear magnética |
| ROC | <i>Receiver operating characteristic curve</i> |
| RVD | Receptores de vitamina D |
| SF-36 | <i>36-Item short-form health survey</i> |
| SPPB | <i>Short Physical Performance Battery</i> |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| TAK-1 | <i>TGF-β activated kinase 1</i> |

| | |
|--------------|---|
| TC | Tomografia computadorizada |
| TCAR | Tomografia computadorizada torácica de alta resolução |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TGF- β | <i>Transforming growth factorβ</i> |
| TSH | Hormônio tireoestimulante |
| TUG | <i>Timed up and go test</i> |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| US | Ultrassonografia |
| VSG | Velocidade de Sedimentação Globular |

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------------------------------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 20 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 21 |
| 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações | 21 |
| 2.2. Esclerose Sistêmica..... | 23 |
| 2.2.1. Definição de Esclerose Sistêmica | 23 |
| 2.2.2. Epidemiologia da Esclerose Sistêmica..... | 23 |
| 2.2.3. Patogênese da Esclerose Sistêmica | 24 |
| 2.2.4. Critérios de classificação na Esclerose Sistêmica..... | 26 |
| 2.2.5. Principais manifestações clínicas da esclerose sistêmica | 28 |
| 2.2.6. Princípios do tratamento da esclerose sistêmica | 29 |
| 2.2.7. Prognóstico da esclerose sistêmica | 31 |
| 2.3. Sarcopenia | 32 |
| 2.3.1. Definição de sarcopenia | 32 |
| 2.3.2. Classificação da sarcopenia | 35 |
| 2.3.3. Diagnóstico de sarcopenia | 37 |
| 2.3.4. Definição de fragilidade | 42 |
| 2.3.5. Definição de desnutrição | 45 |
| 2.3.6. Fisiopatogênese da sarcopenia..... | 50 |
| 2.4. Dados na esclerose sistêmica – estado da arte..... | 59 |
| 2.4.1. Prevalência de alterações da composição corporal e sarcopenia na ES | 59 |
| 2.4.2. Biomarcadores de perda de massa muscular na ES | 70 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 71 |
| 4. JUSTIFICATIVA | 72 |
| 5. OBJETIVOS..... | 73 |
| 5.1. Objetivo geral | 73 |
| 5.2. Objetivos específicos | 73 |
| 6. REFERÊNCIAS | 74 |
| 7. ARTIGOS | 91 |
| Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis | 91 |
| Physical frailty in patients with systemic sclerosis | 109 |
| Clinical and laboratory parameters of sarcopenia in patients with systemic sclerosis - a prospective cohort study | Error! Bookmark not defined. |

| | |
|--|-----|
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 161 |
| 9. PERSPECTIVAS FUTURAS | 162 |
| 10. ANEXOS | 163 |
| Anexo I. Termo de consentimento livre e esclarecido. | 163 |
| Anexo II. Critérios de classificação de 1980 do ACR para ES..... | 165 |
| Anexo III. Critérios de classificação para ES precoce sugeridos por LeRoy e Medsger. | 166 |
| Anexo IV. Critérios de classificação para esclerose sistêmica ACR/EULAR 2013. | 167 |
| Anexo V. Questionário SARC-F..... | 168 |
| Anexo VI. Questionários de rastreamento para fragilidade: FRAIL-BR e Edmonton..... | 169 |
| Anexo VII. Declaração STROBE (<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>) | 171 |

1. INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma patologia autoimune multissistêmica, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos^{1,2} e decorrente da inter-relação entre três principais componentes: disfunção vascular, desregulação da imunidade inata e adaptativa e excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva^{3,4}. Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo sua expressão fenotípica heterogênea e seu prognóstico determinado pelo acometimento visceral predominante⁵. Entre as formas de acometimento visceral pela ES, destaca-se a doença intersticial pulmonar (DIP) que acomete mais da metade dos pacientes e é, atualmente, a principal causa de óbito pela doença^{6,7}.

A perda de massa muscular é uma grave consequência de muitas doenças crônicas e do processo de envelhecimento, resultando em fraqueza, limitações e incapacidade⁸. O declínio progressivo na massa muscular esquelética e na força muscular com o avançar da idade é denominado sarcopenia⁹ e se associa com morbidade e mortalidade relacionadas à limitação física, fraturas, perda de qualidade de vida, depressão e hospitalização¹⁰. Sabe-se que até mesmo a função pulmonar pode ser impactada negativamente pela sarcopenia, com estudos descrevendo uma redução da capacidade vital forçada (CVF) associada a essa condição¹¹. Na ES, múltiplas funções do trato gastrointestinal podem ser impactadas negativamente, resultando na redução do aporte calórico e protéico do indivíduo¹². Além disso, pacientes com ES são frequentemente sedentários e podem apresentar fadiga e anorexia secundários a doença, entre outros fatores que podem contribuir para uma prevalência aumentada de sarcopenia nesses pacientes.

Nesse sentido, estudos prévios têm demonstrado uma prevalência aumentada de perda de massa magra e sarcopenia em pacientes com ES¹³⁻²⁰, reportando uma prevalência de sarcopenia de até 27,1%, de acordo com a definição utilizada²¹. Apesar da relevância do estudo da sarcopenia nessa população, não há dados acerca de seu impacto no prognóstico da ES e nem sobre a utilização de biomarcadores de perda de massa muscular esquelética nesses pacientes. Reconhecer as características da perda de massa muscular na ES, bem como elucidar sua associação com biomarcadores de perda de massa muscular, pode nos permitir compreender melhor sua relevância e impacto no curso clínico e no prognóstico da ES, permitindo uma abordagem preventiva e possivelmente também terapêutica nesse subgrupo de pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Na revisão da literatura pretende-se identificar artigos que avaliaram sarcopenia e alteração da composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica, considerando aspectos epidemiológicos, morbidade, mortalidade, função pulmonar ou biomarcadores correlacionados, conforme a estratégia PICO exemplificada abaixo:

P - Pacientes com esclerose sistêmica;

I - Sarcopenia;

C - Pacientes com esclerose sistêmica não sarcopênicos;

O - Aspectos epidemiológicos, morbidade, mortalidade, alterações na função pulmonar ou em biomarcadores relacionados;

A base de dados eletrônica do MEDLINE (Pubmed) e do EMBASE foram consultadas até 10/02/2023. Não houve limitações quanto à data da publicação ou idioma do artigo.

Na estratégia de buscar realizada no EMBASE foram utilizados os seguintes *entry terms*: ‘systemic sclerosis’/exp AND ‘sarcopenia’/exp AND (‘epidemiology’/exp OR ‘biomarkers’). Já na estratégia de busca realizada no Pubmed foram utilizados os seguintes *MESH terms*: "Scleroderma, Systemic"[Mesh] AND "Sarcopenia"[Mesh] AND ("Epidemiology"[Mesh] OR "Biomarkers"[Mesh]), assim como seus descritores correlacionados, resultando na estratégia de busca final demonstrada a baixo:

((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (Systemic Sclerosis) OR (Sclerosis, Systemic) OR (Systemic Scleroderma) OR (Scleroderma, Progressive) OR (Progressive Scleroderma) OR (Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis) OR (Sclerodermas Diffuse Systemic Sclerosis) OR (Diffuse Systemic Scleroses) OR (Scleroses, Diffuse Systemic) 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 (Limited Systemic Scleroderma) OR (Limited Systemic Sclerodermas) OR (Scleroderma, Limited Systemic) OR (Sclerodermas, Limited Systemic) OR (Systemic Scleroderma, Limited) OR (Systemic Sclerodermas, Limited) OR (CREST Syndrome) OR (Syndrome, CREST) OR (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dismobility, Sclerodactyly, Telangiectasia Syndrome)) AND (("Sarcopenia"[Mesh]) OR (Cachexia) OR (corporal composition) OR (body composition) OR (Composition, Body) OR (Compositions, Body) OR (Muscle Weaknesses) OR (Weakness, Muscle) OR (Weaknesses, Muscle) OR (Muscular Weakness) OR (Muscular Weaknesses) OR (Weakness, Muscular) OR (Weaknesses, 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) OR (Distribution, Body Fat) OR (Fat Distribution, Body) OR (Body Fat Patterning) OR (Fat Patterning, Body) OR (Patterning, Body Fat)) AND (("Epidemiology"[Mesh]) OR (Prevalences) OR (Prevalence) OR (Incidences) OR (incidence) OR (frequency) OR (epidemiology) OR (epidemics) OR (occurrence) OR (epidemic) OR (morbidity) OR

"Mortality"[Mesh] OR "mortality" [Subheading] OR "Hospitalization"[Mesh] OR (surveillance) OR (outbreaks) OR ("Biomarkers"[Mesh]) OR (Markers, Biological) OR (Biologic Markers) OR (Markers, Biologic) OR (Biologic Marker) OR (Marker, Biologic) OR (Marker, Biological) OR (Biological Marker) OR (Biological Markers) OR (Markers, Laboratory) OR (Laboratory Markers) OR (Laboratory Marker) OR (Marker, Laboratory) OR (Serum Markers) OR (Markers, Serum) OR (Marker, Serum) OR (Serum Marker) OR (Surrogate Endpoints) OR (Endpoints, Surrogate) OR (Surrogate End Points) OR (End Points, Surrogate) OR (Surrogate End Point) OR (End Point, Surrogate) OR (Surrogate endpoint) OR (Endpoint, Surrogate) OR (Markers, Clinical) OR (Clinical Markers) OR (Clinical Marker) OR (Marker, Clinical) OR (Biochemical Marker) OR (Biochemical Markers) OR (Markers, Biochemical) OR (Marker, Biochemical) OR (Markers, Immunologic) OR (Immune Markers) OR (Markers, Immune) OR (Marker, Immunologic) OR (Immunologic Markers) OR (Immune Marker) OR (Marker, Immune) OR (Immunologic Marker) OR (Surrogate Markers) OR (Markers, Surrogate) OR (Marker, Surrogate) OR (Surrogate Marker) OR ("Myostatin"[Mesh]) OR ("Growth Differentiation Factors"[Mesh]) OR ("TGF-beta Superfamily Proteins"[Mesh]) OR ("Myogenin"[Mesh]) OR ("Activins"[Mesh]) OR ("irisin protein, zebrafish" [Supplementary Concept]) OR ("FNDC5 protein, human" [Supplementary Concept]) OR ("activin A" [Supplementary Concept]) OR ("activin beta B, zebrafish" [Supplementary Concept]) OR ("Respiratory Function Tests"[Mesh]) OR ("Pulmonary Diffusing Capacity"[Mesh]) OR ("Vital Capacity"[Mesh]) OR "Forced Expiratory Volume"[Mesh]) OR ("Stroke Volume"[Mesh]) OR ("Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh]))

A estratégia de busca inicial resultou em 196 resultados (165 resultados no Pubmed e 31 resultados no EMBASE), 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 disponíveis em outros artigos.

No total, 23 estudos foram considerados relevantes, conforme fluxograma exemplificado na figura 1.

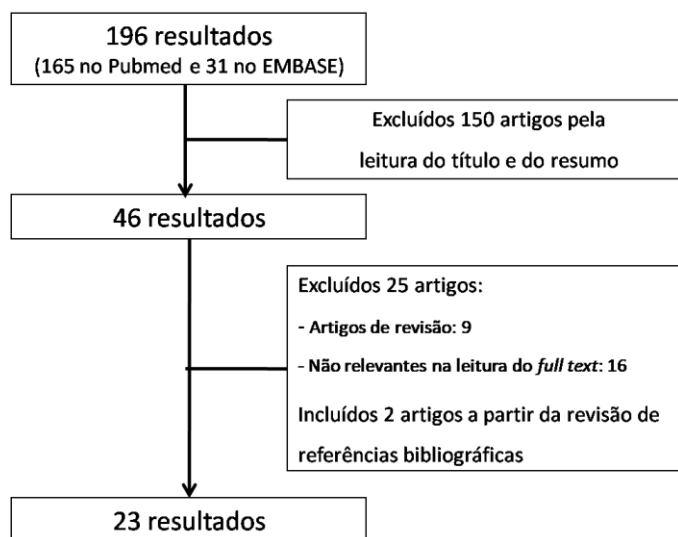


Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa

2.2. Esclerose Sistêmica

2.2.1. Definição de Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença autoimune crônica caracterizada por dano microvascular e fibrose tecidual acometendo a pele e órgãos internos, com presença marcada de autoanticorpos^{1,2}. Sua etiopatogenia é extremamente complexa, decorrendo da inter-relação entre disfunção vascular, desregulação da imunidade inata e adaptativa e do excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva^{3,4}.

Quanto à classificação, a doença é categorizada de acordo com a extensão do acometimento cutâneo, nos seguintes subtipos: ES forma cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos), ES forma cutânea limitada (espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos) e ES *sine* escleroderma (acometimento visceral exclusivo, não havendo acometimento cutâneo pela doença)²².

As manifestações clínicas, a história natural e a sobrevida desses pacientes são extremamente variáveis e, em geral, relacionadas ao subtipo de doença e a presença de diferentes autoanticorpos. Nesse ínterim, diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo sua expressão fenotípica amplamente heterogênea e seu prognóstico determinado pelo acometimento visceral predominante⁵.

2.2.2. Epidemiologia da Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença rara, cuja incidência e prevalência reportadas variam entre estudos conduzidos em diferentes áreas geográficas, refletindo também a heterogeneidade dos métodos de avaliação e das definições de caso aplicadas por cada autor. A incidência de ES varia de 2,3 a 22,8/milhão/ano²³. Já a prevalência de ES parece ser maior nos Estados Unidos da América (EUA), com estimativas ao redor de 24 casos por 100.000 habitantes, do que na Europa, onde estudos na Islândia, Inglaterra, França e Grécia estimam uma prevalência variando de 7-16 casos por 100.000 habitantes²⁴. Em algumas regiões, como na província canadense de Ontário, na cidade de Roma e em regiões próximas aos aeroportos de Londres, há um número significativamente elevado de casos de ES (3, 5 e até 1000 vezes maior do que o esperado, respectivamente), sugerindo um agrupamento espaço-temporal nesses locais²³. Contudo, nenhum determinante específico foi identificado pelos autores. A maior prevalência reportada na literatura

ocorre entre nativos americanos da tribo *Choctaw* em Oklahoma (66/100.000, chegando a 469/100.000 entre não miscigenados), todavia essas estimativas baseiam-se em apenas 14 casos, os quais apresentam também doença de maior gravidade²⁵.

Com relação à América Latina, estudo argentino avaliou a prevalência e a incidência de ES em pacientes conveniados a um plano de saúde específico na cidade de Buenos Aires. Nesse estudo, os autores obtiveram uma incidência de 21,2/milhão/ano e uma prevalência de 29,6 casos por 100.000 habitantes²⁶. Embora esses dados sejam similares aos encontrados na literatura, o estudo baseia-se em um pequeno número de casos (7 incidentes e 26 prevalentes) e em uma população muito restrita (usuários de um único plano de saúde). No Brasil, há um único estudo realizado em Campo Grande/MS, no qual foi detectado uma incidência de 11,9/milhão/ano e uma prevalência de 10,6 casos por 100.000 habitantes²⁷.

A idade de início dos sintomas difere de acordo com a etnia e o gênero, em média entre 35 e 50 anos de idade. Início da doença em idosos tem sido descrito, mas é incomum o início da doença antes dos 25 anos². Negros desenvolvem a doença mais precocemente, com predomínio da forma cutânea difusa e pior prognóstico²⁴. Quando comparadas aos homens, mulheres apresentam maior incidência de doença, variando entre 4:1 e 6:1, o que pode refletir uma certa influência hormonal na sua patogênese¹.

Quanto ao subtipo de doença, em uma coorte incluindo 3656 casos de 102 centros do *EULAR Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR), 57,5% dos pacientes apresentavam a forma cutânea limitada da doença e 36,9% a forma cutânea difusa²⁸. Outros estudos encontraram uma maior proporção de pacientes com a forma cutânea limitada entre casos prevalentes (65,1% versus 34,9%)²⁴. No Brasil, em dados de registro de 1139 pacientes com ES, 508 (44,6%) apresentavam a doença em sua forma cutânea limitada, 504 (44,2%) forma cutânea difusa, 73 (6,4%) síndromes de sobreposição e 54 (4,8%) *sine escleroderma*²⁹.

2.2.3. Patogênese da Esclerose Sistêmica

A causa da ES é até o momento desconhecida. Múltiplos fatores ambientais e genéticos contribuem para a suscetibilidade à doença e suas manifestações clínicas¹. Sua patogênese é complexa e intrincada, envolvendo a inter-relação de vasculopatia em múltiplos leitos vasculares, inflamação, autoimunidade e fibrose tecidual progressiva, com autoimunidade mais proeminente

nos estágios iniciais da doença e com fibrose e insuficiência vascular predominando nos estágios tardios⁴, como exemplificado na figura 2.

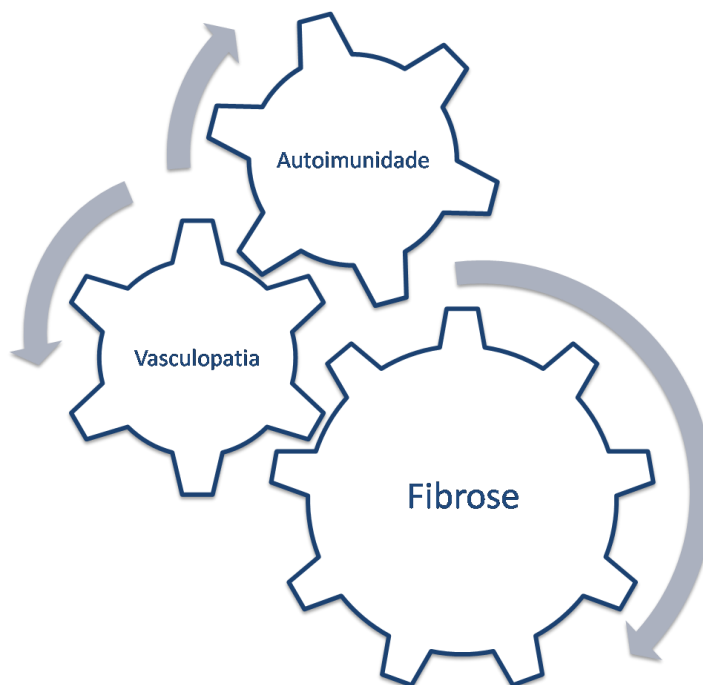


Figura 2. Tríade fisiopatológica da esclerose sistêmica (autoimunidade e vasculopatia, em geral, precedem e contribuem para a progressão da fibrose; vasculopatia e fibrose perpetuam e exacerbam a autoimunidade e inflamação).

Injúria e ativação do endotélio vascular ocorrem precocemente na ES, sendo possivelmente o evento primário na patogênese da doença. Evidências histopatológicas de injúria vascular estão presentes antes do desenvolvimento de fibrose tecidual e manifestações clínicas como o fenômeno de Raynaud (FRy) podem preceder em anos outras manifestações da doença³⁰. Concomitante, e de forma interdependente, ocorre ativação da imunidade inata e adaptativa, resultando no recrutamento e ativação de fibroblastos com conseqüente acúmulo progressivo e retração da matriz extracelular³¹.

Quanto à fibrose, a ES apresenta uma particularidade única e que a distingue das demais doenças fibrosantes: imunidade e vasculopatia caracteristicamente precedem o processo de fibrose tecidual³⁰. As vias e os mecanismos exatos por meio dos quais se dá esse processo ainda não são completamente entendidas. Diversos estudos recentes têm auxiliado na elucidação de muitos dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos, bem como seus mediadores na fibrogênese tecidual patológica, identificando uma participação fundamental do TGF- β

(*Transforming Growth Factor*) nesse processo^{32,33}. O TGF- β atua de forma pleiotrópica, intermediando a ativação, proliferação e diferenciação dos fibroblastos, bem como sua migração, adesão e sobrevivência, induzindo a liberação de citocinas e regulando positivamente a síntese de colágeno e matriz extracelular³³. Múltiplas vias de sinalização intracelular, fatores relacionados ao DNA e cofatores transcricionais estão envolvidos nessa resposta fibrótica ao TGF- β . A ativação de TLR-4 (*Toll-like Receptors*) potencializa essa sinalização pelo TGF- β e suprime a ativação de microRNAs antifibróticos, estando sua expressão aumentada em biópsias de pele e pulmão de pacientes com ES³⁴.

Ambas as formas de imunidade, inata e adaptativa, tem função fundamental na patogênese da ES. A polarização da resposta imune parece ser uma etapa importante na fibrogênese tecidual, com marcado predomínio de linfócitos T com fenótipo Th2, os quais secretam grandes quantidades de IL-4, IL-5 e IL-13, favorecendo a formação de um ambiente pró-fibrótico³⁵. Autoanticorpos podem ser detectados no soro de virtualmente todos os pacientes com ES e se associam fortemente com seu fenótipo clínico, sendo que alguns estudos indicam sua correlação também com a gravidade e a atividade da doença³⁶. Vários mecanismos estão envolvidos na produção desses autoanticorpos, com destaque para o mimetismo molecular, o aumento na expressão de peptídeos potencialmente antigênicos e a hiperreatividade crônica de linfócitos B³⁷. Anormalidades na função dos linfócitos B são responsáveis não somente pela produção de autoanticorpos, atuando também no processo de fibrogênese tecidual, uma vez que a secreção aumentada de IL-6 estimula diretamente a ativação dos fibroblastos³⁸.

A heterogeneidade clínica e a diversidade nos desfechos da ES possivelmente refletem também a contribuição variável de cada um dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na sua gênese: a vasculopatia obliterativa, a autoimunidade e a fibrose tecidual¹.

2.2.4. Critérios de classificação na Esclerose Sistêmica

Quando a doença apresenta importante vasculopatia, fibrose sistêmica e acometimento significativo de órgãos-alvo seu diagnóstico clínico é facilmente estabelecido. Contudo, a doença avançada não é o cenário ideal para o estabelecimento desse diagnóstico.

Crítérios de classificação foram desenvolvidos com a finalidade de homogeneizar a definição de caso para inclusão de pacientes em pesquisas clínicas, bem como para guiar o diagnóstico dessa patologia e auxiliar na predição do prognóstico da doença. Em 1980, o atual *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu os critérios preliminares de classificação para ES [anexo II]³⁹. Esses foram os primeiros critérios validados para definição de casos entre diferentes centros, possibilitando a classificação do paciente na presença do critério maior (esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas) ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores (esclerodactilia, úlceras ou reabsorção de polpas digitais, radiografia com fibrose em bases pulmonares).

Contudo, o conjunto de critérios inicialmente proposto apresenta um pobre desempenho diagnóstico em casos precoces, não detectando casos mais leves da doença, principalmente em sua forma cutânea limitada, e na doença de início recente, sem acometimento de órgãos-alvo. Além de também não contemplar a pesquisa de autoanticorpos, indisponível na época de sua formulação, e os avanços nas técnicas de capilaroscopia periungueal (CPU)⁴⁰. Em 2001, com o objetivo de melhor contemplar as formas precoces da doença, *LeRoy e Medsger* propuseram um novo sistema de classificação, incorporando dados obtidos a partir da CPU e da pesquisa de autoanticorpos específicos para o diagnóstico precoce de ES [anexo III]⁴¹. Esses critérios possibilitam a classificação do paciente na presença de evidência objetiva de fenômeno de Raynaud (FRy) associada a CPU com padrão SD ou à presença de autoanticorpos específicos para ES (anti-centrômero, anti-Scl70 ou anti-RNA polimerase III); ou na presença de relato subjetivo de FRy associado a CPU com padrão SD e à presença dos autoanticorpos específicos para ES supra-citados. Esses critérios foram posteriormente validados em um grande estudo prospectivo, no qual 80% dos pacientes com FRy que apresentavam autoanticorpos específicos e padrão SD na CPU desenvolveram ES em um período de 15 anos de seguimento⁴².

Em 2013, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e o grupo *EULAR Scleroderma Trial and Research* (EUSTAR) publicaram os novos critérios de classificação para ES⁴³, mais sensíveis (91% vs. 75%) e específicos (92% vs. 72%) que os critérios do ACR de 1980. Em um escore com pontuação máxima de 19 pontos, o caso é classificado como ES se preencher 9 pontos ou mais com a soma dos critérios [anexo IV]. A presença de espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas soma nove pontos e é considerada suficiente para o diagnóstico. Além disso, esse critério considera também o tipo de acometimento

cutâneo, tipo de lesões digitais, telangiectasias, FRy, anormalidades na CPU, presença de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou doença intersticial pulmonar (DIP) e autoanticorpos específicos para ES⁴³.

2.2.5. Principais manifestações clínicas da esclerose sistêmica

Um dos principais desafios no manejo dos pacientes com ES é a significativa heterogeneidade na apresentação clínica da doença⁴⁴. A idade de início dos sintomas difere de acordo com a etnia e o gênero, em média entre 35 e 50 anos. Início da doença em idosos tem sido descrito, mas é incomum o início da doença antes dos 25 anos². Negros desenvolvem a doença mais precocemente, com predomínio da forma cutânea difusa, e pior prognóstico²⁴.

Com relação ao envolvimento da pele, o espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas é critério suficiente para o diagnóstico de ES⁴³ e determina a classificação da doença nas formas cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos), cutânea limitada (espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos) e *sine* escleroderma (acometimento visceral exclusivo, não havendo acometimento cutâneo pela doença)²². Quanto a essa classificação, em uma coorte incluindo 3656 casos de 102 centros do EUSTAR, 57,5% dos pacientes apresentavam ES forma cutânea limitada e 36,9% forma cutânea difusa²⁸. Outros estudos também encontraram uma maior proporção de pacientes com a forma cutânea limitada entre casos prevalentes (65,1% versus 34,9%)²⁴. No Brasil, em dados de registro de 1139 pacientes com ES, 508 (44,6%) apresentavam a doença em sua forma cutânea limitada, 504 (44,2%) forma cutânea difusa, 73 (6,4%) síndromes de sobreposição e 54 (4,8%) ES *sine* escleroderma²⁹.

A esclerodermia é também comumente associada à hipo e hiperpigmentação da pele (lesões em sal e pimenta), telangiectasias e pode acometer qualquer porção da pele, inclusive a face, resultando em microstomia e na típica “fásclies esclerodérmica”⁴⁵. Precocemente na doença, os dedos são edemaciados (*puffy fingers*) e progressivamente a pele se torna endurecida e espessa, com risco de desenvolvimento de contraturas, caracterizando a esclerodactilia⁴⁵. Acrosteólise e calcinose também podem ocorrer ao longo da evolução da doença⁴⁴.

Com relação à vasculopatia, quase todos os pacientes com ES apresentam FRy. O FRy refere-se a mudança de coloração das extremidades, decorrente da vasoconstrição periférica

induzida tipicamente pelo frio. Em contraste com o FRy primário (idiopático), na ES a isquemia tecidual pode resultar no desenvolvimento de úlceras digitais, com risco de infecção secundária, gangrena e amputação⁴⁴.

O sistema músculo-esquelético também é comumente afetado, com risco de evolução com limitação da amplitude de movimento, bem como desenvolvimento de contraturas articulares e mão em garra⁴⁵. Os pacientes podem ainda apresentar tanto artrite como miopatia inflamatórias, e o envolvimento articular pode ser uma das manifestações iniciais da doença^{44,45}.

Qualquer porção do trato gastrointestinal pode ser acometida e o refluxo gastroesofágico está presente em mais de 90% dos casos. Dismotilidade esofágica, gastroparesia, ectasia vascular gástrica antral, supercrescimento bacteriano, envolvimento hepatobiliar e incontinência fecal são outros exemplos do acometimento gastrointestinal pela doença⁴⁴.

Com relação ao envolvimento cardiopulmonar, distúrbios cardíacos, principalmente associados a anormalidades no sistema de condução, vêm sendo cada vez mais descritos na ES⁴⁴. Complicações respiratórias como a doença intersticial pulmonar (DIP) e a hipertensão pulmonar (HP) são relativamente freqüentes e representam atualmente a principal causa de morte relacionada à ES⁶.

Além disso, acometimento renal também pode ocorrer. A crise renal esclerodérmica é uma emergência médica e cursa comumente com achados de crise hipertensiva, acompanhada de insuficiência renal aguda e microangiopatia⁴⁴. Antes da introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no seu tratamento, esta era a principal causa de mortalidade na ES⁶.

De acordo com o acima exposto fica evidente que a ES apresenta uma expressão fenotípica extremamente heterogênea e variável, com a possibilidade de acometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Nesse ínterim, não é o objetivo desse projeto exaurir o amplo espectro de manifestações clínicas da ES, mas sim sumarizar alguns dos principais acometimentos viscerais associados à doença.

2.2.6. Princípios do tratamento da esclerose sistêmica

A complexidade no tratamento da ES resulta também de sua fisiopatogenia complexa e intrincada⁴⁵. De um ponto de vista mais geral, o tratamento deve ser determinado pela extensão e pela gravidade do quadro clínico de cada paciente, considerando também a presença de

manifestações vasculares, inflamatórias e/ou fibróticas. Assim sendo, o tratamento medicamentoso pode ser, de maneira simplificada, dividido em três domínios: agentes vasoativos, imunossuppressores e antifibróticos.

Exemplos de opções terapêuticas para algumas das principais manifestações clínicas da ES estão sumarizados na tabela 1. Para guiar a escolha da terapêutica mais apropriada para cada caso deve ser sempre realizada uma avaliação minuciosa do quadro clínico, seguida do estadiamento da doença e do seu acometimento visceral. Cada uma destas etapas é fundamental para a diferenciação entre dano e atividade de doença, considerando principalmente o risco de progressão individual e às complicações relacionadas à ES⁴⁵.

Tabela 1. Exemplos de opções terapêuticas para as manifestações clínicas da esclerose sistêmica.

| Manifestação clínica | Opções terapêuticas |
|-------------------------------|---|
| Fenômeno de Raynaud | BCC (anlodipina, nifedipina) IPD5 (sildenafil, tadalafil) Fluoxetina Losartana Prostanoides endovenosos (iloprost), alprostadil |
| Úlceras digitais | BCC (anlodipina, nifedipina) IPD5 (sildenafil, tadalafil) Prostanoides endovenosos (iloprost), alprostadil ARE (bosentana – prevenção) |
| Hipertensão arterial pulmonar | IPD5 (sildenafil, tadalafil) ARE (bosentana, ambrisentana) Riociguate Prostanoides endovenosos (iloprost, epoprostenol) |
| Crise renal esclerodérmica | IECA em altas doses (captopril) Terapia renal substitutiva, transplante renal |
| Espessamento cutâneo | Metotrexato Ciclofosfamida Micofenolato mofetil Rituximabe Transplante de células tronco hematopoiéticas |
| Doença pulmonar intersticial | Ciclofosfamida Micofenolato mofetil Nintedanibe |

| | |
|---------------------|---|
| | Rituximabe, tocilizumabe |
| | Transplante de células tronco hematopoiéticas, transplante pulmonar |
| Músculo-esquelético | Glicocorticoide, metotrexate, hidroxicloroquina Micofenolato mofetil Rituximabe, tocilizumabe |
| Gastrointestinal | IBP, antagonistas H2, procinéticos Rodízio de antibióticos (supercrecimento bacteriano) Suporte nutricional |

Abreviaturas: ARE: antagonista dos receptores da endotelina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; H2: receptores da histamina do tipo 2; IBP: inibidores da bomba de prótons; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; IPD5: inibidores da fosfodiesterase 5.

Além do tratamento medicamentoso e das medidas não farmacológicas, idealmente todos os pacientes com ES devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar, com ênfase nos acometimentos viscerais predominantes, na prevenção da incapacidade e na reabilitação do indivíduo⁴⁵.

2.2.7. Prognóstico da esclerose sistêmica

Assim como as manifestações clínicas, o prognóstico da ES também é extremamente variável de acordo com a expressão fenotípica da doença e o acometimento visceral associado⁵. Contudo, independentemente desta heterogeneidade, há um substancial aumento no risco de morte em pacientes com ES em relação à população em geral. Em uma metanálise incluindo 2.691 pacientes com ES seguidos por um período de até 40 anos, a taxa de mortalidade padronizada (*standardized mortality ratio* – SMR) foi quase 4 vezes maior do que na população em geral, mesmo com o pareamento para sexo e idade (SMR 3,5; IC 95% 3,03-4,11)⁴⁶. Entre os 732 óbitos identificados nesse estudo, 53% foram considerados diretamente relacionados à doença, principalmente em decorrência da DIP, da HAP e do envolvimento cardíaco⁴⁶.

Apesar disso, pacientes com a forma cutânea limitada da doença apresentam um relativamente bom prognóstico, com uma sobrevida média superior a 80% em 10 anos, embora também possam apresentar complicações gastrointestinais, úlceras digitais e hipertensão pulmonar, entre outras⁴⁴. Já pacientes com a forma cutânea difusa da doença apresentam um pior prognóstico e uma progressão mais rápida do envolvimento cutâneo e de órgãos internos. Pacientes com a forma cutânea difusa apresentam uma sobrevida que pode variar entre 40 e 80%

em 10 anos, a depender da extensão do acometimento visceral, especialmente pulmonar e cardíaco⁴⁷.

Dentre outros fatores associados a um pior prognóstico destacam-se a idade, o sexo masculino, a afrodescendência, a elevação de marcadores inflamatórios, a presença de autoanticorpos como o anti-ScI70 e o anti-Th/To, o envolvimento pulmonar (seja DIP ou HAP), renal e cardíaco⁴⁴.

Os primeiros 3 a 5 anos da doença são o período mais crítico e crucial na definição do prognóstico. A rápida progressão do acometimento visceral nos primeiros anos da doença reforça a importância de reconhecer precocemente os preditores de pior prognóstico, com o objetivo de iniciar o tratamento em momento oportuno, evitando assim as complicações e a morbimortalidade associadas a doença⁴⁵.

2.3. Sarcopenia

2.3.1. Definição de sarcopenia

Historicamente, a perda de massa muscular progressiva com o avançar da idade foi denominada por Irwin Rosenberg como sarcopenia em 1989 (Grego: “*sarx*” ou carne + “*penia*” ou perda)⁴⁸. Desde então, essa definição foi modificada com a adição do conceito de prejuízo da força muscular e do desempenho físico¹⁰. Dependendo da definição utilizada e da população avaliada, sua prevalência atinge até 33% dos indivíduos idosos e se associa com morbidade e mortalidade relacionadas à limitação física, fraturas, perda de qualidade de vida, depressão e hospitalização¹⁰. Sabe-se que até mesmo a função pulmonar é impactada negativamente pela sarcopenia, com estudos descrevendo uma possível redução da capacidade vital forçada (CVF) associada a essa condição¹¹.

Originalmente, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) recomendava que o diagnóstico de sarcopenia fosse feito de acordo com os critérios apresentados na tabela 2, ou seja, na presença de baixa massa muscular e perda de função muscular (força ou desempenho)⁴⁹.

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de sarcopenia propostos originalmente pelo EWGSOP.

Diagnóstico baseado na presença do critério 1 + critério 2 ou 3

-
1. Baixa massa muscular
 2. Perda de força muscular
 3. Perda de desempenho físico
-

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

Tendo em vista que a relação entre força e massa muscular não é linear e que a força muscular não depende única e exclusivamente da massa muscular⁵⁰, a definição de sarcopenia exclusivamente em termos de massa muscular apresenta utilidade clínica muito limitada⁴⁹. Além disso, a força muscular mostrou-se melhor preditora de morbimortalidade do que a massa muscular isoladamente⁵¹. Por estes e outros motivos, o EWGSOP atualizou em 2019 sua definição original com objetivo de refletir os avanços nas pesquisas em sarcopenia nesta última década⁵². Essas recomendações ficaram conhecidas como EWGSOP2 e, na sua atualização, ênfase é dada em 3 principais pontos:

1 – Foco na força muscular como uma característica chave da sarcopenia, utilizando a quantidade e a qualidade muscular para confirmar o diagnóstico de sarcopenia, e um pobre desempenho físico como marcador de gravidade;

2 - Atualização do algoritmo clínico que deve ser utilizado para rastreamento, diagnóstico e avaliação de gravidade;

3 – Determinação de pontos de corte bem definidos para medição das variáveis que identificam e caracterizam a sarcopenia.

Seguindo essas recomendações, a definição operacional de sarcopenia utiliza a baixa força muscular como parâmetro de entrada, sendo o diagnóstico confirmado na presença de baixa massa muscular (tabela 3)⁵². Esta modificação prioriza a identificação da baixa força muscular como elemento fundamental na definição de sarcopenia, objetivando facilitar o seu pronto reconhecimento na prática clínica. Na presença de baixa força muscular, baixa massa muscular e baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave⁵².

Tabela 3. Critérios para o diagnóstico de sarcopenia propostos pelo EWGSOP em 2019 (EWGSOP2).

Sarcopenia provável identificada na presença do critério 1

Diagnóstico de sarcopenia confirmado na documentação adicional do critério 2.**Sarcopenia grave na presença dos critérios 1, 2 e 3.**

1. Redução da força muscular
 2. Redução da quantidade ou da qualidade muscular
 3. Redução do desempenho físico
-

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

Para simplificar a aplicação de sua estratégia de rastreamento e diagnóstico, o EWGSOP2 elaborou um algoritmo para guiar a avaliação clínica de sarcopenia na prática clínica (figura 3)⁵². Na prática clínica, o rastreamento deve começar quando o paciente apresenta sinais ou sintomas de sarcopenia, como, por exemplo, quedas, sensação de fraqueza, lentidão na marcha, dificuldade de se levantar da cadeira ou perda de peso). Nestes casos, de acordo com o algoritmo, o EWGSOP2 recomenda para rastreamento a utilização do questionário SARC-F para obter um relato do paciente sobre os sinais da sarcopenia⁵² [anexo V]. O SARC-F é um questionário sucinto e que se baseia na resposta do paciente a cinco questões sobre força, deambulação, capacidade de levantar-se de uma cadeira, capacidade de subir escadas e número de quedas⁵³. Este questionário foi validado em diferentes populações e cenários para o rastreamento de sarcopenia⁵⁴. Contudo, apesar de prático e validado em diferentes populações⁵⁵⁻⁵⁸, metanálise recente confirmou que sua sensibilidade do SARC-F é relativamente baixa⁵⁹. Para superar essa limitação, alguns autores propuseram a combinação deste questionário com outros elementos clínicos com o objetivo de otimizar as propriedades diagnósticas desta ferramenta de triagem (SARC-Calf combinando circunferência da panturrilha⁵⁷ e SARC-F+EBM adicionando idade e massa corporal⁵⁵). Com esta mesma finalidade, o teste de Ishii também foi concebido para estimar a probabilidade de sarcopenia por meio de uma pontuação baseada em três variáveis - idade, força de prensão e circunferência da panturrilha⁶⁰. Contudo, apesar das limitações, o SARC-F, em estudos longitudinais, tem se mostrado um bom preditor de consequências adversas da sarcopenia, como incapacidade, hospitalizações e mortalidade⁵⁴. Diante disso, o EWGSOP2 recomenda o uso do SARC-F no rastreamento de sarcopenia como uma forma de introduzir e simplificar a reconhecimento e a avaliação de sarcopenia na prática clínica⁵².

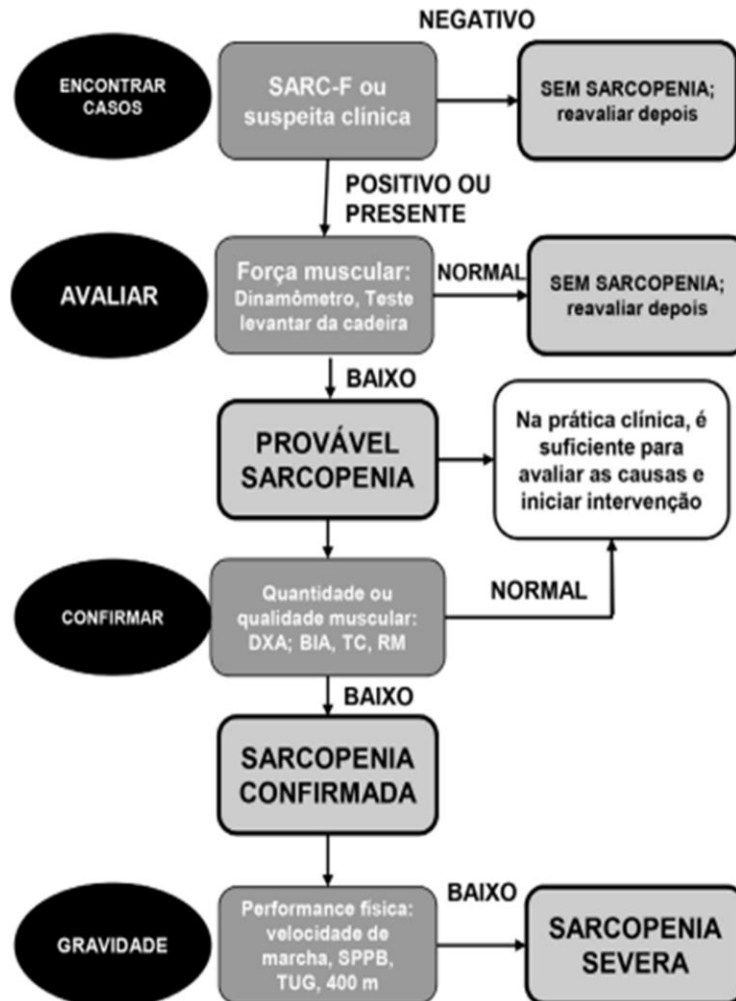


Figura 3. Adaptado do algoritmo sugerido pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* atualizado em 2019 (EWGSOP2).

Sabidamente, a sarcopenia é uma situação clinicamente importante e com um alto impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, bem como está relacionada a várias desordens de mobilidade, aumento importante no risco de quedas e fraturas, incapacidade na realização das atividades da vida diária, perda da independência pessoal e maior risco de morte^{49,61,62}. Dados estes significativos avanços no reconhecimento e no entendimento de seu impacto na saúde pública, atualmente a sarcopenia é formalmente reconhecida como uma doença muscular pela Organização Mundial de Saúde (OMS), inclusive com um código específico na Classificação Internacional de Doenças (CID-10 M62.5)⁶³.

2.3.2. Classificação da sarcopenia

De acordo com a presença ou não de condição patológica que justifique o desenvolvimento de sarcopenia, podemos classificar a sarcopenia em primária ou secundária (tabela 4).

Tabela 4. Classificação da sarcopenia de acordo com a causa proposta pelo EWGSOP.

| Classificação | Definição |
|---------------------------|---|
| Sarcopenia primária: | |
| - Relacionada à idade | Nenhuma outra causa evidente, exceto o envelhecimento |
| Sarcopenia secundária: | |
| - Relacionada à atividade | Restrição ao leito prolongada, sedentarismo, falta de condicionamento físico ou 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 |

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

Na sarcopenia primária, a investigação clínica não é capaz de identificar uma condição associada como responsável pelo processo de perda de massa muscular. A sarcopenia também é considerada primária (ou relacionada à idade) quando nenhuma outra causa, exceto o envelhecimento em si, pode ser identificada e secundária quando uma ou mais causas são evidentes. Na população idosa, a etiologia da sarcopenia é multifatorial na grande maioria dos casos, corroborando a necessidade do reconhecimento da sarcopenia como parte de uma síndrome geriátrica multifacetada⁴⁹.

De acordo com o tempo de instalação, o EWGSOP2 recentemente classificou a sarcopenia em aguda e crônica⁵². Quando a sarcopenia tem duração menor que 6 meses ela é considerada aguda, enquanto a sarcopenia com duração ≥ 6 meses é considerada uma condição crônica. A sarcopenia aguda geralmente está relacionada a uma doença ou lesão aguda, enquanto a sarcopenia crônica comumente está associada a doenças crônicas e condições progressivas e aumenta o risco de mortalidade⁵². Esta nova classificação em função do tempo tem o objetivo de

ênfatizar a necessidade de triagem periódica dos indivíduos em risco de desenvolver sarcopenia, bem como auxiliar na instituiçãõ de medidas terapêuticas tãõ precocemente quanto possível.

2.3.3. Diagnóstico de sarcopenia

Identificar a sarcopenia depende da capacidade de avaliar a massa muscular, a força muscular e o desempenho físico com uma metodologia adequada e reprodutível. Atualmente, há um grande número de ferramentas disponíveis para avaliação da massa e da força muscular¹⁰. Algumas dessas ferramentas são de fácil acesso e amplamente disponíveis na prática clínica diária, enquanto outras por ora encontram-se mais restritas ao cenário da pesquisa clínica.

2.3.3.1. Técnicas para avaliação de força muscular

Apesar da simples execução e do baixo custo, há poucas técnicas bem validadas para aferição da força muscular. As técnicas atuais são limitadas também por fatores não musculares, como motivação e cognição, que podem dificultar a avaliação acurada da força muscular na prática⁴⁹.

A força de preensão manual é o método mais amplamente utilizado na avaliação da força muscular⁶⁴. A medição é simples, de baixo custo, não requer treinamento especializado e, em geral, apresenta uma importante correlação com a força e a potência muscular da extremidade inferior⁶⁵, com o torque de extensão dos joelhos e com a área transversal da musculatura da panturrilha^{66,67}. Estudos evidenciam ainda uma relação linear entre a força de preensão manual e a incidência de incapacidade para realização das atividades da vida diária⁶⁸. Além disso, baixa força de preensão manual é um importante preditor de desfechos adversos, como hospitalizações, limitação nas atividades da vida diária, pior qualidade de vida e mortalidade^{51,69}. Seis medidas devem ser feitas, 3 com cada mão, com o paciente sendo encorajado a apertar tãõ firme e tãõ forte quanto for capaz durante 3 a 5 segundos. Usualmente, a maior das 6 medidas é reportada como o resultado final. Atualmente, o dinamômetro de Jamar é considerado o padrão-ouro para essa aferição¹⁰.

O teste de extensão/flexão do joelho permite a avaliação isocinética e/ou isométrica da força muscular. A força muscular se refere à magnitude da geração de força, enquanto a potência se refere à taxa de trabalho muscular (trabalho realizado por unidade de tempo)⁴⁹. Na população idosa, a potência é perdida mais rapidamente que a força muscular e, assim sendo, parece ser um

melhor preditor de declínio funcional⁷⁰. Contudo, esta técnica tem seu uso limitado na prática clínica atual pela necessidade de equipamento e treinamento específicos.

O teste de pico de fluxo expiratório também pode ser utilizado para avaliação da força muscular em pessoas sem concomitante doença pulmonar. O resultado do teste reflete a força dos músculos respiratórios e parece também apresentar valor prognóstico, contudo sua utilização isoladamente na avaliação de sarcopenia é bastante limitada⁴⁹.

O teste de levantar da cadeira também pode ser utilizado e tem se mostrado uma opção útil em pacientes idosos, pois permite uma razoavelmente confiável e válida estimativa da força dos membros inferiores^{10,71}. Nesse teste, o participante deve se levantar da cadeira na qual está sentado, sem utilizar o apoio das mãos, e após sentar-se novamente, por cinco vezes consecutivas.

2.3.3.2. Técnicas de avaliação de massa muscular

A quantidade de músculo, também chamada de massa muscular, pode ser estimada por meio de uma ampla variedade de técnicas e há múltiplos métodos de ajustar o seu resultado para a altura ou para o IMC. A massa muscular pode ser reportada em termos de massa muscular esquelética corporal total (*Skeletal Muscle Mass – SMM*), apendicular ou da área transversal de um grupo muscular específico⁵².

Três técnicas de imagem têm sido utilizadas atualmente para avaliação da massa muscular: a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a densitometria corporal total (DEXA)⁴⁹. A TC e a RNM são métodos muito precisos na avaliação da massa muscular, contudo pelo seu alto custo e menor disponibilidade são métodos mais utilizados na pesquisa do que na prática clínica e ainda não possuem pontos de corte para definição de baixa massa muscular bem estabelecidos na literatura⁵². Por outro lado, a DEXA é um método bem conhecido para a avaliação da composição corporal, permitindo estimar a massa magra apendicular com relativa reprodutibilidade^{72,73} e com uma mínima exposição à radiação. Na DEXA, a massa magra apendicular é calculada através da soma da massa não óssea e não gordura nos quatro membros.

Diante disso, a TC e a RNM são consideradas padrão-ouro para estimativa da massa muscular no cenário da pesquisa, contudo a DEXA é o método rotineiramente recomendado pelas diretrizes tanto na pesquisa quanto na prática clínica^{10,49}.

Análise de bioimpedanciometria (ABI) não mede diretamente a massa muscular em si, mas é capaz de estimar a massa muscular com base na condutividade elétrica corporal. Desta forma, a BIA é capaz de estimar o volume de gordura e a massa magra corporal com base na relação entre o volume de um condutor e sua resistência elétrica¹⁰. É um método de baixo custo, fácil execução e boa reprodutibilidade, apresentando uma boa correlação com os achados de RNM⁷⁴ e sendo uma alternativa portátil a DEXA⁴⁹.

Mais recentemente, a ultrassonografia (US) começou também a ser utilizada para avaliação da massa muscular. Este método tem como vantagens ser um método, simples, de baixo custo, portátil e livre de radiação, apresentando uma correlação razoável intra e interobservador^{52,75}. A avaliação de músculos penados, como o quadríceps, pode detectar alterações na espessura muscular, na área transversa do músculo, no comprimento do fascículo, no ângulo de penação e na ecogenicidade muscular, inclusive com a publicação de protocolos visando padronizar sua utilização⁷⁶. Contudo, seu uso até o momento também se encontra mais restrito ao cenário da pesquisa clínica.

Embora as medidas antropométricas possam ser utilizadas na indisponibilidade de outros métodos de aferição da composição corporal, sabe-se que elas não refletem de forma acurada a massa muscular. Mesmo assim, na prática clínica, a avaliação antropométrica ainda é a ferramenta mais utilizada pelos médicos (57,5%), seguida pela DEXA (45,9%), com destaque para a medição do IMC, circunferência da panturrilha e do braço e espessura das dobras cutâneas⁶⁴. Circunferência da panturrilha inferior a 31cm tem sido associada com incapacidade em alguns estudos⁷⁷. Contudo, modificações na deposição de gordura e perda da elasticidade cutânea relacionadas a idade contribuem para erros de aferição em pessoas idosas⁴⁹. Assim sendo, se um paciente é identificado como em risco para sarcopenia de acordo com as medidas antropométricas, uma aferição mais acurada da massa muscular é fortemente recomendada¹⁰.

Recentemente, a utilização de biomarcadores na avaliação de sarcopenia tem sido objeto de estudo (como, por exemplo, miostatina, irisina, activina, peptídeos N-terminais do pró-colágeno III, entre outros), contudo, até o momento, os dados disponíveis são insuficientes para recomendar sua utilização na prática clínica¹⁰.

2.3.3.3. Técnicas para avaliação do desempenho físico

Desempenho físico é definido como uma medida objetiva da função corporal total relacionada à locomoção. Este é um conceito multidimensional que não envolve apenas os músculos, mas também a função neurológica central e periférica, incluindo o equilíbrio⁷⁸.

A ferramenta mais utilizada na prática clínica é a medição da velocidade de marcha (63,3% dos clínicos)⁶⁴. Para esse teste não há necessidade de equipamentos especiais, apenas de um local com piso plano e sem obstáculos. Nesse teste, os participantes que apresentarem uma velocidade de marcha inferior a 0,8m/s são considerados como apresentando um pobre desempenho físico⁶⁷. Em vários estudos, a velocidade de marcha se mostrou um bom preditor de desfechos adversos, como incapacidade, hospitalizações, quedas e morte⁷⁹.

O *Short Physical Performance Battery* (SPPB) foi desenvolvido para avaliar objetivamente o desempenho físico dos membros inferiores⁸⁰. Esse teste inclui etapas que avaliam o balanço, a velocidade da marcha ao caminhar uma curta distância (mobilidade) e a habilidade de se levantar de uma cadeira (força muscular)^{81,82}. A soma da pontuação dos três testes permite a obtenção de um escore entre 0 (pior desempenho) e 12 (melhor desempenho). Esta medida composta de desempenho físico pode ser usada tanto em ambiente de pesquisa, como na prática clínica⁴⁹ e tem se mostrado um forte preditor de desfechos relacionados ao envelhecimento, como incapacidade, hospitalização, institucionalização e mortalidade⁸¹⁻⁸⁴.

O "*Timed Up and Go*" (TUG) requer que o indivíduo levante-se da cadeira, caminhe por uma curta distância (3 metros), vire-se, retorne e sente-se novamente. Esse teste permite a avaliação também do equilíbrio dinâmico do participante, cuja função é observada e pontuada de acordo com uma escala de 5 pontos⁸⁵.

O teste de potência para subir escadas também pode ser utilizado na avaliação do desempenho dos membros inferiores. Os resultados deste teste têm se mostrado consistentes com o de técnicas mais complexas para medição da potência de membros inferiores e do desempenho físico⁸⁶.

2.3.3.4. Recomendações atuais para o diagnóstico de sarcopenia

O grupo de trabalho em fragilidade e sarcopenia da *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO), em publicação de 2016, recomenda a utilização das seguintes ferramentas na avaliação diagnóstica de sarcopenia: DEXA

para medição da massa muscular apendicular, teste de preensão manual para avaliação da força muscular e tempo de marcha para avaliação do desempenho físico¹⁰.

Com relação ao diagnóstico de sarcopenia, o EWGSOP atualizou suas recomendações em 2019 (EWGSOP2)⁵². De acordo com esta diretriz, a definição de sarcopenia utiliza a baixa força muscular como parâmetro de entrada, sendo o diagnóstico confirmado na presença de baixa massa muscular⁵². Na presença de baixa força muscular, baixa massa muscular e baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave⁵².

Em relação aos pontos de corte, estes dependem da técnica escolhida e da disponibilidade de estudos para referência. Nas recomendações do EWGSOP2 são definidos e padronizados os pontos de corte para cada método empregado na avaliação de sarcopenia, de acordo com os dados atualmente disponíveis na literatura (tabela 5)⁵². Esta padronização objetiva homogeneizar a definição de sarcopenia, tanto no cenário de pesquisa como na prática clínica⁵².

Tabela 5. Pontos de corte sugeridos pelo EWGSOP2.

| Teste | Ponto de corte | |
|--|--|-------------------------|
| | Homens | Mulheres |
| Força muscular | | |
| Preensão palmar | < 27 Kg | < 16 Kg |
| Levantar da cadeira | > 15 segundos para 5 repetições | |
| Massa muscular | | |
| Massa muscular apendicular | < 20 Kg | < 15 Kg |
| Massa muscular apendicular/altura ² | < 7,0 Kg/m ² | < 5,5 Kg/m ² |
| Desempenho físico | | |
| Velocidade de marcha | ≤ 0,8 m/s | |
| <i>Short physical performance battery</i> | ≤ 8 pontos | |
| <i>Timed up and go test</i> | ≥ 20 segundos | |
| Teste de caminhada de 400m | Não concluído ou concluído ≥ 6 minutos | |

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

É importante considerar que estes pontos de corte recomendados pelo EWGSOP2 são focados na população européia, utilizando as referências normativas para adultos jovens saudáveis. Por este motivo, ainda fazem-se necessárias mais pesquisas nessa área para que se

obtenham valores de referência mais adequados para as diferentes populações, étnica e geograficamente.

Sumarizando as recomendações do novo algoritmo para a prática clínica (figura 3), o EWGSOP2 recomenda o uso do questionário SARC-F para identificar os indivíduos em risco de sarcopenia. Na sequência, o EWGSOP2 recomenda o uso da força de preensão manual ou do teste de levantar da cadeira para identificar baixa força muscular (sarcopenia provável). Para confirmar a baixa quantidade muscular, o EWGSOP2 recomenda a realização da DEXA ou da BIA na prática clínica e da DEXA, da TC ou da RNM no cenário de pesquisa e em populações de alto risco para eventos adversos relacionados à sarcopenia. Por fim, o EWGSOP2 recomenda a utilização do SPPB, do TUG ou do teste da caminhada de 400 metros para classificação da gravidade da sarcopenia⁵².

2.3.4. Definição de fragilidade

Fragilidade é a síndrome geriátrica resultante dos declínios cumulativos nos vários sistemas fisiológicos relacionados à idade, com redução da reserva homeostática e da capacidade de enfrentar o estresse, resultando em um aumento da vulnerabilidade a desfechos adversos, como quedas, hospitalização, institucionalização e morte⁸⁷. Por essa perspectiva, fragilidade pode ser definida como um processo dinâmico de perda da capacidade adaptativa do organismo⁸⁸, caracterizado por um quadro progressivo de declínio funcional, indo da robustez até a incapacidade⁶.

2.3.4.1. Definição de fragilidade

Mais recentemente, o cerne da definição de fragilidade tem sido o seu reconhecimento como uma condição clínica na qual ocorre um aumento da vulnerabilidade individual para desenvolver dependência física e/ou mortalidade quando exposto a um estressor⁹⁰. Assim, conceitualmente, existem dois modelos operacionais para definição da síndrome de fragilidade, uma proposta em 2001 por Fried *et al*⁹¹ e outra em 2005 por Rockwood *et al*⁹².

Fried *et al* abordaram a fragilidade por meio de seu fenótipo físico, definindo uma constelação de cinco componentes para caracterizar a síndrome: perda ponderal, fraqueza

muscular, redução da velocidade de marcha, redução dos níveis de atividade física e sensação de exaustão^{91,93}. Atualmente, o fenótipo físico tem sido uma das ferramentas mais utilizadas para acessar fragilidade clinicamente⁹⁴ e se associa ao aumento da vulnerabilidade individual para o desenvolvimento de incapacidade e/ou morte⁹³.

Por outro lado, Rockwood *et al* posteriormente agregaram uma visão multidimensional ao conceito físico de fragilidade, englobando aspectos psicológicos e sociais, bem como as múltiplas comorbidades e a incapacidade⁹². Este modelo consiste na contagem do número de déficits em saúde apresentados pelo paciente (definidos por meio de sinais, sintomas ou resultados anormais em testes) para estabelecer um índice de fragilidade (IF)^{92,93,95}. Dessa forma, quanto mais déficits um indivíduo apresenta, maior a chance de que o indivíduo seja frágil. Esse índice é comumente expresso pela proporção do número total de déficits que o indivíduo apresenta em relação ao número total de déficits avaliados⁹⁵.

Ambas as definições são utilizadas atualmente na definição de fragilidade e de um estado pré-frágil (condição intermediária, situada entre o frágil e o não frágil)⁹³.

2.3.4.2. O fenótipo físico da fragilidade

Fried *et al* propuseram a abordagem da fragilidade por meio de seu fenótipo físico, elaborando para o seu diagnóstico um conjunto de critérios que reúne informações acerca de: perda de peso involuntária, fraqueza muscular, redução da velocidade de marcha, redução dos níveis de atividade física e sensação de exaustão (tabela 6)^{91,93}. Por meio desta classificação, o indivíduo é considerado frágil quando preenche 3 ou mais dos critérios e pré-frágil quando preenche apenas 1 ou 2 dos critérios. Indivíduos que não apresentem nenhum dos 5 critérios são considerados robustos.

Tabela 6. Critérios de classificação de fragilidade de acordo com Fried, 2001.

-
1. Perda de peso não intencional
Perda de peso $\geq 4,5$ kg ou $\geq 5\%$ do peso corporal no último ano, sem realização de dieta
 2. Sensação de exaustão
Resposta positiva auto-reportada por mais de 3 dias para uma das questões do *Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D)*⁹⁶:
 - a) Com que frequência na última semana você tem sentido que tudo que faz é um esforço?
 - b) Com que frequência na última semana você não tem sido capaz de continuar?

3. Redução de pelo menos 20% da força de preensão manual (ajustada para gênero e IMC)
4. Redução de pelo menos 20% no tempo para caminhar 4,6m (ajustado para gênero e altura)
5. Redução do nível de atividade física

Redução de pelo menos 20% no gasto calórico (ajustado para gênero) avaliado por meio do *Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire*⁹⁷

Fragilidade se 3 ou mais presentes; Pré-fragilidade se apenas 1 ou 2 critérios presentes.

O fenótipo físico hoje é reconhecido e entendido como parte importante de um espectro mais amplo da fragilidade enquanto síndrome geriátrica multidimensional, com múltiplas causas e contribuintes, caracterizada pela redução da força, da resistência e da capacidade fisiológica do indivíduo, resultando em aumento da vulnerabilidade individual para o desenvolvimento de incapacidade e/ou morte⁹³. A luz do conhecimento atual, acredita-se que a fragilidade física possa ser potencialmente prevenida e até mesmo atenuada por meio de intervenções específicas, como exercício, suplementação calórica e protéica, vitamina D e redução da polifarmácia, embora esses tópicos sejam ainda parte de uma ampla agenda de pesquisa⁹³.

2.3.4.3. Sobreposição entre fragilidade e sarcopenia

Estudos têm demonstrado uma relação muito próxima entre fragilidade e sarcopenia⁹⁸⁻¹⁰⁰. Primeiramente, ambas são importantes condições cuja prevalência aumenta com a idade¹⁰⁰. Além disso, fragilidade e sarcopenia de certa forma se sobrepõem, e alguns idosos com sarcopenia são também frágeis. Exemplificando, especificamente o fenótipo físico de fragilidade mostra uma significativa sobreposição com a sarcopenia: redução na força de preensão palmar e na velocidade de marcha são características de ambas as definições; e a perda ponderal significativa é também reconhecidamente um fator etiológico para o desenvolvimento de sarcopenia⁵². Contudo, fragilidade e sarcopenia também apresentam algumas diferenças importantes. Embora a sarcopenia seja obviamente um fator contribuidor para o desenvolvimento da fragilidade física, a síndrome de fragilidade representa um conceito muito mais abrangente, considerando também dimensões psicológicas e sociais, incluindo fatores cognitivos, suporte social e outros fatores ambientais⁸⁷, impactando negativamente nas dimensões físicas, cognitivas e sociais do indivíduo^{52,93}.

Pelo acima exposto, fica evidente que ambos os conceitos, tanto fragilidade como sarcopenia, estão em fase de evolução e amadurecimento, não havendo até o momento consenso sobre a posição exata que cada um ocupa na prática médica atual, nem sobre sua exata aplicação clínica na prevenção da incapacidade^{101,102}. Atualmente, alguns autores acreditam que o conceito de fragilidade esteja evoluindo estruturalmente no sentido de detectar pessoas com alto risco de evoluir para incapacidade, objetivando possibilitar a realização de intervenções específicas^{93,101}, enquanto sarcopenia (interpretada dentro do conceito de falha ou insuficiência muscular) tem sido vista mais como uma causa de fragilidade física e um alvo potencial para o desenvolvimento de drogas que melhorem a função muscular^{99,101}. Conceitualmente, a definição de sarcopenia engloba o baixo desempenho físico, o que significa que a sarcopenia em si pode ser um componente importante da fragilidade física, a qual por sua vez é um componente do fenótipo multidimensional da fragilidade (visão conceitual esquematizada na figura 4)^{98,101,102}.



Figura 4. Sobreposição entre sarcopenia e fragilidade. Adaptada de Cesari, 2014.

Assim sendo, embora a sarcopenia possa ser um dos elementos componentes da fragilidade, atualmente reconhece-se que a fragilidade é abordada dentro de um conceito mais complexo e multifacetado em relação à sarcopenia exclusivamente^{49,93}.

2.3.5. Definição de desnutrição

A nutrição é um fator de fundamental importância no desenvolvimento de fragilidade e sarcopenia. Tanto a desnutrição quanto a obesidade aumentam o risco de fragilidade entre idosos^{101,103}. Se a ingestão alimentar é insuficiente para suprir a necessidade energética do organismo, as reservas de tecido adiposo e, posteriormente, a massa magra (tecido muscular) são catabolizadas para o provimento da energia necessária^{101,104}. Entre idosos, redução do aporte energético ocorre frequentemente devido à redução no apetite ou à anorexia do envelhecimento¹⁰⁵. Essa última se deve a modificações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecer, devido a alterações no paladar e no olfato, esvaziamento gástrico lentificado e alterações no equilíbrio hormonal, mas também como consequência de condições patológicas físicas e psíquicas, problemas na deglutição, na salivação, nas peças dentárias e em decorrência da polifarmácia^{101,105}. O resultado desse processo é o desenvolvimento de um ciclo vicioso, no qual a redução da força muscular e do desempenho físico aumenta o risco de déficits nutricionais, os quais por sua vez contribuem para declínio adicional na função física e desenvolvimento de fragilidade¹⁰¹.

O envolvimento do trato gastrointestinal é bastante comum em pacientes com ES, ocorrendo em cerca de 90% dos pacientes em algum momento da doença¹². A ES pode impactar negativamente nas mais diversas funções do trato gastrointestinal, afetando a mobilidade, a digestão, a absorção e a excreção, podendo resultar em quadros graves, com dor, dismotilidade, pseudo-obstrução intestinal, complicações da doença do refluxo gastroesofágico, síndromes disabsortivas, supercrescimento bacteriano e perda ponderal¹². Assim, diante dessa frequente e grave morbidade, é de suma importância caracterizar adequadamente o acometimento gastrointestinal e, particularmente, seu impacto no status nutricional desses pacientes.

A presença de desnutrição pode ser avaliada por meio de diferentes ferramentas. Atualmente, preconiza-se que o diagnóstico de desnutrição seja feito de acordo com as recomendações da *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN)¹⁰⁶. Primeiramente, essa diretriz recomenda que indivíduos em risco de desnutrição sejam identificados por meio da utilização de ferramentas validadas para o rastreamento nutricional. Posteriormente, o diagnóstico de desnutrição pode ser obtido por meio da avaliação do IMC, da quantificação da perda ponderal e/ou por um baixo índice de massa magra¹⁰⁶.

Várias são as ferramentas de rastreamento para desnutrição disponíveis para uso clínico. Essas ferramentas combinam de uma forma diferente praticamente as mesmas variáveis, isto é,

perda de peso, IMC, sinais de dificuldade alimentar (perda de apetite ou redução da ingestão alimentar) e classificação de gravidade da doença¹⁰⁷. O ESPEN reconhece a utilidade das seguintes ferramentas para utilização no rastreamento de risco nutricional em indivíduos hospitalizados, em cuidados domiciliares ou na comunidade¹⁰⁷:

- *Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)*
- *Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)*
- *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*¹⁰⁸

De acordo com a avaliação do risco de desnutrição por meio dessas ferramentas, subsequentes ações clínicas devem avaliar melhor os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no processo e o tipo de problema nutricional apresentado pelo indivíduo, com o intuito de estabelecer um plano terapêutico e nutricional personalizado¹⁰⁶. O efeito da terapia nutricional em um estágio precoce, anterior a depleção das reservas energética e protéica do indivíduo, apresenta melhores resultados se comparado a instituição dessa intervenção tardiamente¹⁰⁶. Por isso, o rastreamento de risco nutricional é mandatório em todos os cenários clínicos.

No Brasil, a ferramenta MUST tem sido utilizada no rastreamento de desnutrição em diferentes populações e cenários¹⁰⁹⁻¹¹². Quando comparada com outras ferramentas de rastreamento, como NRS-2002, MNA-SF, *Malnutrition Screening Tool (MST)*, *Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ)*, *Subjective Global Assessment (SGA)* e *Nutritional Risk Index (NRI)*, a ferramenta MUST apresenta propriedades diagnósticas adequadas, com acurácia similar em relação às demais ferramentas avaliadas¹⁰⁹⁻¹¹² e foi positivamente associada com maior permanência hospitalar em estudo que avaliou 752 pacientes em um serviço de emergência de Minas Gerais¹¹¹. Além disso, MUST é uma ferramenta de rastreamento de risco de desnutrição validada em diferentes populações de indivíduos, independentemente da patologia de base^{108,113} (fluxograma de rastreamento pelo MUST representado esquematicamente na figura 5).

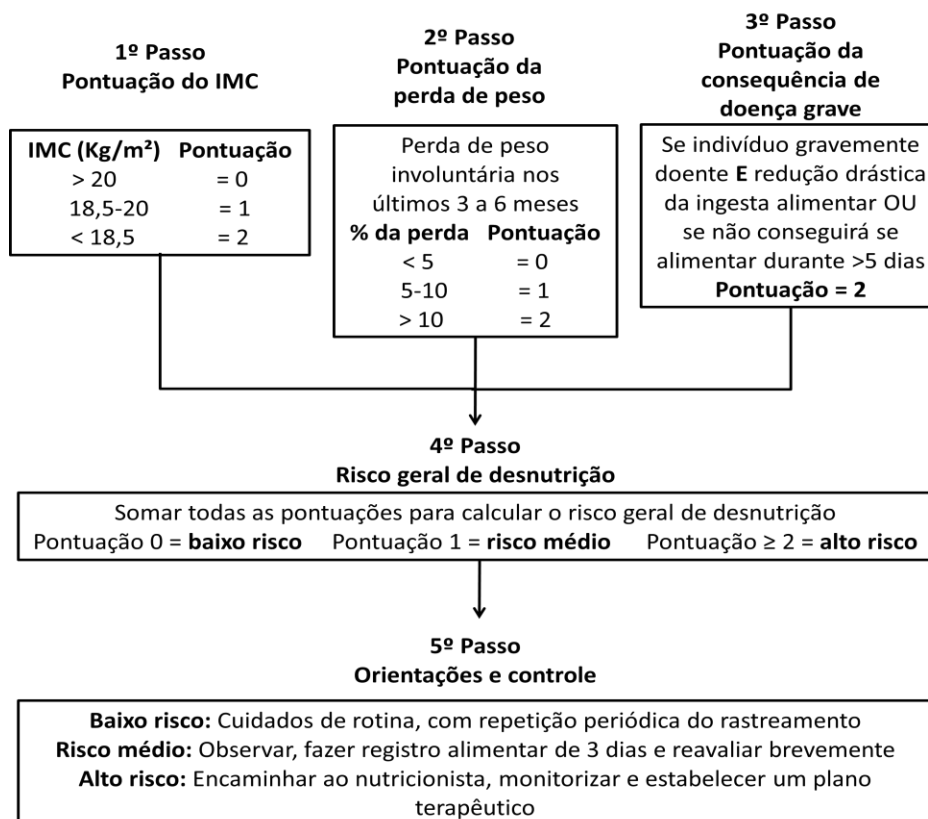


Figura 5. Fluxograma de rastreamento de desnutrição utilizado no *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST).
Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal.

Especificamente na ES, a importância do rastreamento e do adequado manejo da desnutrição foi identificada em publicação de um painel de especialistas norte-americanos¹¹⁴. Esse painel recomenda o rastreamento de desnutrição em todos os pacientes com ES e concorda que a etapa inicial deve consistir na avaliação clínica e na utilização de uma ferramenta de rastreamento validada. O painel faz a ressalva de que várias das ferramentas disponíveis foram elaboradas para populações mais específicas, como idosos, pacientes oncológicos e hospitalizados, e que somente a ferramenta MUST tinha sido até então aplicada em pacientes com ES¹¹⁴. Nesse estudo transversal, publicado em 2009 e incluindo 586 pacientes do *Canadian Scleroderma Research Group* (CSRG), o escore MUST foi, pela primeira vez, utilizado no rastreamento de risco nutricional de pacientes com ES¹¹⁵. Os autores identificaram que 18% dos pacientes apresentavam alto risco de desnutrição, que se correlacionava também com o número de sintomas gastrointestinais, a duração e o subtipo de doença¹¹⁵. O mesmo painel de especialistas argumentou ainda que apesar de não ter sido especificamente validado na ES (por

exemplo, em comparação com avaliação de nutricionista), a ferramenta MUST apresentou boa correlação com achados clínicos compatíveis com o diagnóstico de desnutrição^{113,114}. Posteriormente a essa recomendação, vários outros estudos de diversos centros também utilizaram essa ferramenta na avaliação do risco de desnutrição¹¹⁶⁻¹²⁰. Inclusive, em uma coorte prospectiva incluindo 160 pacientes com ES, a prevalência de alto risco nutricional identificada por escore MUST ≥ 2 foi de 24,4% e o HR para mortalidade foi de 8,3 (IC 95% 2,1-32,1), em um seguimento médio de 46 meses¹¹⁹. Os autores concluem que, em pacientes ambulatoriais com ES, a ferramenta MUST foi significativamente capaz de predizer mortalidade¹¹⁹.

Como mencionado anteriormente, a aplicação dos critérios diagnósticos de desnutrição se faz necessária naqueles indivíduos identificados como em risco nutricional por qualquer uma das ferramentas de rastreamento validadas. Nesses casos, o diagnóstico final de desnutrição pode ser definido de acordo com 2 conjuntos de critérios sugeridos pelo ESPEN¹⁰⁶, representados esquematicamente na figura 6. Na primeira opção, é requerido um IMC $< 18,5$ kg/m² para a definição de desnutrição. Na segunda opção, o indivíduo necessita da combinação do achado de perda de peso não intencional significativa (obrigatório) associado a um baixo IMC ou a um baixo índice de massa magra (*Fat Free Mass Index* – FFMI). Nesse critério, perda de peso não intencional foi definida como significativa quando $> 10\%$ do peso habitual independente do tempo ou quando $> 5\%$ em 3 meses.

Alternativa 1*:

- IMC $< 18,5$ kg/m²

Alternativa 2*:

- Perda de peso não intencional $> 10\%$ em qualquer intervalo de tempo ou $> 5\%$ em 3 meses, em combinação com 1 dos seguintes:

- IMC < 20 kg/m² em < 70 anos ou < 22 kg/m² em ≥ 70 anos

- FFMI < 15 kg/m² em mulheres ou < 17 kg/m² em homens

Figura 6. Modelo esquemático com as duas possibilidades para o diagnóstico de desnutrição de acordo com a *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN).

* Antes de ser considerado o diagnóstico de desnutrição, é mandatório preencher critérios para risco de desnutrição de acordo com uma ferramenta de *screening* nutricional validada.

Abreviaturas : FFMI : *Fat Free Mass Index*; IMC: Índice de Massa Corporal.

2.3.6. Fisiopatogênese da sarcopenia

A massa e a força musculares variam ao longo da vida do indivíduo. Ambas aumentam com o crescimento durante a juventude até o início da vida adulta, atingem a estabilidade após e diminuem posteriormente com o envelhecimento. A partir dos 50 anos de idade, o indivíduo perde ao ano cerca de 1-2% da massa muscular e cerca de 1,5-5% da força muscular¹²¹. Portanto, para prevenir ou retardar o desenvolvimento da sarcopenia, o ideal seria maximizar o ganho de massa muscular na juventude e no início da vida adulta, manter a musculatura na meia-idade e minimizar a sua perda com o envelhecimento.

Vários mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento e na progressão do quadro de sarcopenia (figura 7)^{122,123}. Em um mesmo indivíduo, acredita-se que estes vários mecanismos possam atuar de maneira sincrônica resultando em perda de massa muscular, com a contribuição relativa de cada fator variando ao longo da vida do indivíduo⁴⁹.

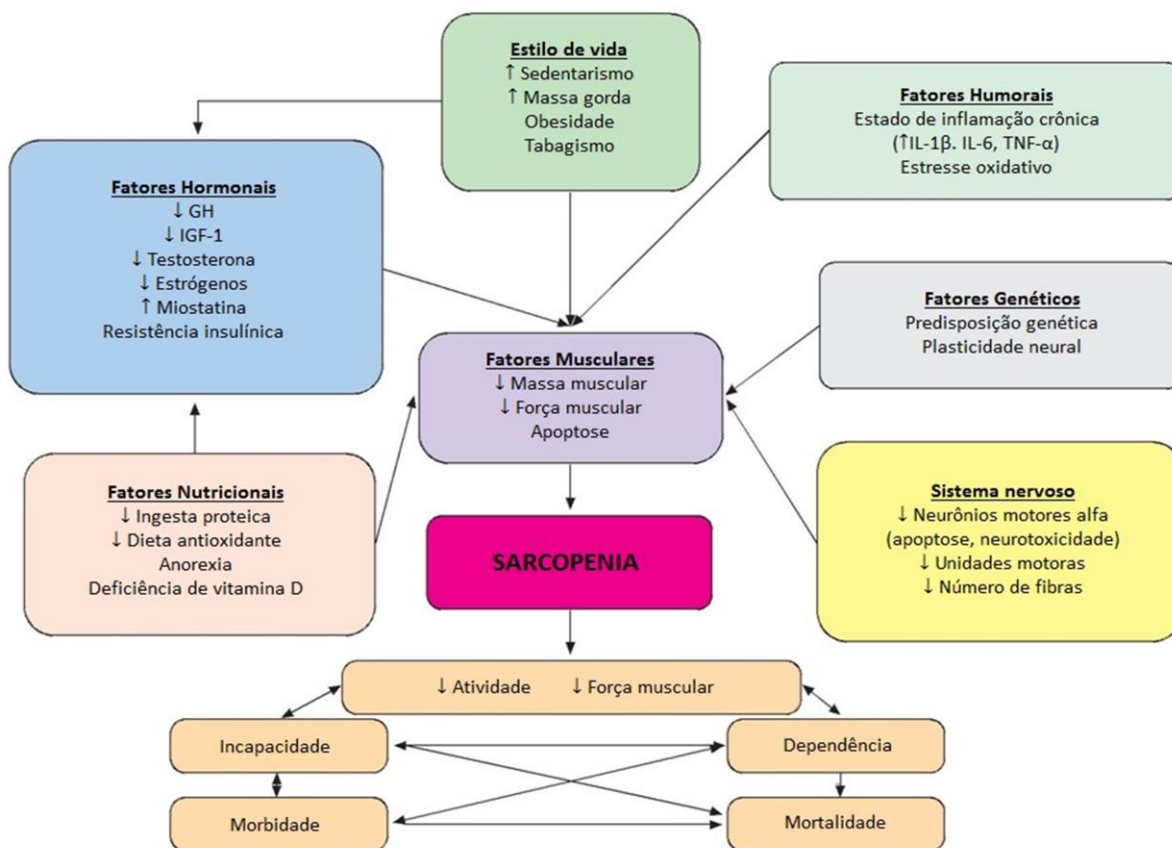


Figura 7. Mecanismos envolvidos na fisiopatogênese da sarcopenia. Adaptado de: Beas-Jiménez JD, 2011.

A fisiopatogênese da sarcopenia em idosos é extremamente complexa. Achados na sarcopenia incluem redução da massa muscular e de sua área transversal, infiltração do músculo por tecido conjuntivo e adiposo, diminuição do tamanho e do número de fibras musculares (predominantemente do tipo 2, mas também do tipo 1), acúmulo de núcleos internos, desarranjo dos miofilamentos e das linhas Z, proliferação do retículo sarcoplasmático e do sistema tubular, além de redução do número de unidades motoras¹²³. Diversos processos influenciam no desenvolvimento e na progressão da sarcopenia em idosos, com destaque para a redução dos hormônios anabólicos (testosterona, estrogênio, hormônio do crescimento (*growth hormone* – GH) e fator de crescimento insulina-like-1 (*insulin-like growth factor* – IGF), aumento da atividade apoptótica das miofibras, aumento de citocinas pró-inflamatórias (especialmente fator de necrose tumoral - TNF e interleucina-6 - IL-6), estresse oxidativo por acúmulo de radicais livres, alterações na função mitocondrial das células musculares, declínio do número de neurônios motores do tipo α , entre outras¹²⁴. Nesse processo, ainda é importante ressaltar a interferência de fatores externos, em especial uma baixa ingestão calórica e proteica, mas também uma possível participação da deficiência de vitamina D em sua patogênese¹²⁵.

A prevalência e a gravidade da sarcopenia são altamente variáveis na dependência da presença de alguns fatores de risco conhecidos¹²⁶:

- Sedentarismo: a partir dos 50 anos ocorre um declínio gradual no número de fibras musculares esqueléticas. O declínio no número de fibras musculares e a redução da força muscular são mais pronunciados em indivíduos sedentários em comparação aos indivíduos mais fisicamente ativos¹²⁷.

- Alterações hormonais: modificações relacionadas à idade em concentrações hormonais, incluindo hormônio tireoestimulante (TSH), testosterona, GH e IGF-1, acarretam a perda de massa e força muscular. Perda muscular extrema frequentemente resulta da combinação de diminuição do estímulo hormonal anabólico e promoção do estímulo catabólico mediado por citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α ¹²⁶.

- Síntese proteica e regeneração: redução na síntese proteica, acoplada a uma ingestão calórica e proteica inadequada, é frequente na sarcopenia. A oxidação de proteínas do músculo aumenta com o envelhecimento e ocasiona o acúmulo de lipofuscina e de proteínas anômalas, as quais não são adequadamente removidas pelo sistema de proteólise. Esse acúmulo de proteínas

disfuncionais e não-contráteis no músculo esquelético é um dos motivos da perda de força muscular relacionada à sarcopenia^{126,128}.

- Remodelamento das unidades motoras: redução do número de neurônios motores relacionada à idade tem sido descrita. Células satélites são pequenas células mononucleares abundantes nas fibras musculares e que são normalmente ativadas após injúria ou exercício, se diferenciando e se unindo às fibras musculares, dessa forma auxiliando na manutenção da função muscular. Acredita-se que a redução na ativação dessas células satélites possa estar envolvida, ao menos em parte, na fisiopatogênese da sarcopenia^{126,129}.

- Influências precoces no desenvolvimento: fatores ambientais desde cedo na infância exercem influência no crescimento e desenvolvimento dos indivíduos, podendo acarretar em consequências de longo termo. Baixo peso ao nascer, um marcador precoce de inadequado desenvolvimento, tem sido associado com redução da massa e da força muscular na vida adulta¹²⁶. Em um estudo, baixo peso ao nascer foi associado com uma redução significativa no escore de fibras musculares (kg/m²), sugerindo que essa influência na morfologia muscular poderia, em parte, explicar a associação entre baixo peso ao nascer e sarcopenia¹³⁰.

Além disso, característica fundamental do envelhecimento é o dano progressivo a nível celular, incluindo instabilidade genômica, encurtamento dos telômeros, alterações epigenéticas e perda de proteostase. Assim sendo, postula-se que, durante o envelhecimento, a perda de força e de massa muscular ocorra por progressiva atrofia (redução na área seccional das miofibras) e perda de fibras musculares, acompanhada da redução na qualidade muscular por infiltração de gordura e outros tecidos não contráteis, além de modificações no metabolismo muscular, estresse oxidativo, resistência à insulina e degeneração da junção neuromuscular. Dessa complexa interação de fatores, afetando a transmissão neuromuscular, a arquitetura muscular, a composição das fibras musculares e o metabolismo muscular, resulta a progressiva perda da função muscular que caracteriza a sarcopenia^{126,129}.

Análises histopatológicas mais detalhadas revelam que a sarcopenia predominantemente afeta as fibras musculares do tipo II (responsáveis pela contração muscular rápida), enquanto as fibras musculares do tipo I (contração muscular lenta) são relativamente poupadas. Na sarcopenia, o tamanho das fibras musculares do tipo II pode sofrer uma redução de até 50%, embora predomine o achado global de redução da massa muscular. Além disso, estudos

eletrofisiológicos demonstram ainda perda de neurônios do corno anterior e das raízes ventrais com o envelhecimento, sugerindo que um aparente mecanismo neuropático crônico contribua também para a perda de neurônios motores envolvida na redução da massa muscular¹²⁶.

Modificações intrínsecas ao músculo esquelético também ocorrem com o envelhecimento. Nesse ínterim, a capacidade regenerativa do músculo fica reduzida, possivelmente como consequência da redução de número e função das células satélites. As células satélites são a fonte endógena de células precursoras musculares. Quando ativadas, se proliferam e diferenciam resultando na formação de “novas” fibras musculares, em um processo regulado por fatores regulatórios miogênicos (*myogenic regulatory factors* – MRFs)¹²⁹. Essa família de fatores de transcrição tem sido implicada no processo de crescimento e desenvolvimento muscular. Esse declínio na quantidade e na qualidade das células satélites que ocorre com o envelhecimento impacta negativamente na estrutura e na função do músculo esquelético, particularmente em resposta as injúrias teciduais¹²⁹.

Muitos aspectos da epidemiologia e da patofisiologia da sarcopenia são agora melhor compreendidos. Pesquisas têm identificado relações entre a alteração muscular e vários desfechos adversos em saúde, bem como evidências de que algumas estratégias terapêuticas podem prevenir ou ao menos retardar estas consequências adversas da sarcopenia⁵². Hoje se sabe que a sarcopenia se relaciona a uma ampla gama de eventos adversos em saúde, como distúrbios da mobilidade, aumento do risco de quedas e fraturas, dificuldade na realização das atividades da vida diária, piora na qualidade de vida, incapacidade, dependência e aumento do risco de hospitalizações e morte^{49,61,62}.

2.3.7. Papel dos biomarcadores na sarcopenia

Recentemente, diversas moléculas têm sido propostas como potenciais biomarcadores de disfunção e de atrofia muscular. Miocinas são peptídeos liberados pelo tecido muscular esquelético e que têm ganhado popularidade nas últimas décadas como potenciais biomarcadores de sarcopenia¹³¹. Entre as miocinas, destacam-se a miostatina, irisina, IL-6, folistatina, activina A e B, entre outras, as quais são produzidas pelo tecido muscular, mas também afetam a função de outros órgãos¹³². Contudo, há ainda importantes limitações para sua aplicação na prática clínica,

incluindo a falta de especificidade, as incertezas em relação à correlação funcional e a potencial interferência da resposta inflamatória na liberação dessas substâncias.

Alguns dos potenciais biomarcadores de sarcopenia são reconhecidos reguladores negativos do crescimento muscular (miostatina, TGF- β , activina A e B, GDF-15), enquanto outros são reguladores positivos do crescimento muscular (folistatina, irisina, proteínas morfogenéticas ósseas – BMPs). Dados clínicos e patofisiológicos acerca da miostatina, da irisina e da activina serão apresentados nos próximos itens. Contudo, são as pesquisas futuras e em andamento que irão auxiliar no melhor entendimento das vias biológicas envolvidas na perda de massa muscular, permitindo significativo avanço no campo de biomarcadores para o diagnóstico de sarcopenia. Além disso, a conscientização entre pacientes e profissionais da saúde, a identificação precoce e a abordagem terapêutica multidisciplinar são até o momento a melhor atitude clínica disponível para minimizar os efeitos adversos relacionados à sarcopenia¹³³.

2.3.7.1. Miostatina

A miostatina (também conhecida como *growth and differentiating factor 8* – GDF-8), membro da família do TGF- β , tem sido identificada como um elemento chave na regulação da massa muscular esquelética^{134,135}, possuindo um efeito potente na inibição do crescimento e do desenvolvimento muscular¹²⁹. A miostatina é expressa principalmente no músculo esquelético e atua como um inibidor autócrino/parácrino do crescimento muscular, reduzindo a proliferação e a diferenciação das células satélites¹²⁹. Inicialmente, a miostatina é sintetizada como uma proteína precursora de 52 kDa, a qual sofre processamento proteolítico originando um peptídeo maduro de, aproximadamente, 26 kDa para ser liberado na circulação sanguínea.

Recentemente, a miostatina tem ganhado destaque como um regulador negativo da massa muscular esquelética. A deleção do seu gene ou a sua perda de função induz hipertrofia e hiperplasia muscular em mamíferos, enquanto sua hiper-expressão ou administração exógena ocasiona proeminente atrofia muscular^{134,136}. Apesar disso, não se conhece exatamente o impacto da miostatina nas células musculares esqueléticas maduras e as potenciais aplicações terapêuticas do uso de inibidores da miostatina estão atualmente em investigação¹³⁴.

Acredita-se que a ação da miostatina no músculo esquelético seja desencadeada pela sua ligação com os receptores de activina do tipo II (ActRIIA e ActRIIB, principalmente) com subsequente recrutamento, fosforilação e ativação das proteínas Smad (Smad2, Smad3 e Smad4),

que parecem desempenhar um papel chave na sinalização intracelular. A partir daí, o sinal desencadeado pela miostatina é transmitido ao núcleo celular e ativa a transcrição de genes-alvo. Essa sinalização positiva é regulada por outro membro da família Smad, a proteína inibitória Smad7, a qual é responsável por um feedback negativo após a estimulação dessa via de sinalização pela miostatina¹³⁴. Além disso, a miostatina inibe a proliferação das células satélites por meio da supra-regulação do p21 e redução dos níveis de Cdk2 (*cyclin-dependent kinase 2*) e acredita-se que esse seja um dos mecanismos envolvidos na hipertrofia muscular resultante da inibição da miostatina. Por outro lado, acredita-se que a inibição da diferenciação dos miofibroblastos ocorra por uma sub-regulação de MRFs, incluindo a miogenina e o *myogenic determination factor* (MyoD)¹²⁹.

Nesse mesmo sentido, vários estudos também têm estabelecido uma ligação entre a miostatina e sinais anabólicos para o músculo (agentes conhecidamente anabólicos e treino de resistência, por exemplo), reforçando o envolvimento da miostatina nas vias que medeiam à hipertrofia muscular¹³⁴. Por exemplo, em pacientes adultos com deficiência de GH por hipopituitarismo, a administração exógena de GH por um período de 18 meses resultou na redução dos níveis de miostatina no músculo desses pacientes, bem como em ganho de massa magra corporal¹³⁷. Esses dados parecem sugerir que o GH exerce sua função anabólica por meio da inibição da miostatina, embora não se possa descartar que o efeito inibitório do GH na expressão de miostatina possa ser apenas secundário ao ganho de massa muscular *per se*¹³⁴. Outro exemplo dessa relação ocorre entre a miostatina e os efeitos anabólicos do uso de androgênios. Em um estudo, androgênios regularam negativamente a expressão da miostatina no músculo elevador do ânus em ratos (um músculo sabidamente andrógeno-dependente)¹³⁸. Depois da castração ocorreu um significativo aumento na concentração de miostatina, enquanto o subsequente tratamento com testosterona reduziu os níveis de miostatina aos valores normais¹³⁸. Assim, acredita-se que o efeito anabólico dos androgênios pode, ao menos em parte, também ser mediado pela inibição da expressão de miostatina¹³⁴.

Em consonância com os achados de que a miostatina é um regulador negativo do tamanho muscular, vários estudos têm demonstrado que exercícios com treino de resistência são capazes de reduzir a expressão muscular de miostatina. Por exemplo, treinos de resistência de longa duração ou mesmo em turnos curtos são capazes de suprimir os níveis basais de miostatina em roedores e humanos¹³⁹, sugerindo a existência de uma correlação inversa entre a hipertrofia

muscular induzida por exercício e os níveis de miostatina¹³⁴. Neste mesmo sentido, estudo em modelo animal demonstrou que o aumento induzido pela inibição da miostatina na massa e força musculares foi amplificado pelo treinamento com exercícios de resistência¹⁴⁰. Contudo, em outro estudo, os níveis de miostatina no soro e no músculo aumentaram imediatamente após o término do treino de resistência pesada em humanos¹⁴¹. Acredita-se que essa discrepância tenha sido relacionada à modalidade de exercício avaliada e/ou ao tempo de coleta das amostras para dosagem de miostatina. A partir desses achados, postula-se que modificações opostas nos níveis de miostatina possam ocorrer em resposta ao exercício de resistência: um aumento precoce da miostatina para promover o remodelamento celular seguido por uma redução nos seus níveis de expressão basal, levando a hipertrofia muscular¹³⁴. Quaisquer que sejam os mecanismos pelos quais a miostatina modula a massa muscular em resposta a estímulos anabólicos, os dados anteriormente apresentados sugerem fortemente que a miostatina está envolvida nas cascatas de sinalização que regulam a hipertrofia do músculo esquelético¹³⁴.

Por outro lado, resultados de diversos estudos têm indicado que a expressão do gene da miostatina está aumentada em condições fisiopatológicas que ocasionam perda de massa magra¹³⁴. Por exemplo, aumento da miostatina ocorre na atrofia muscular induzida por hipóxia em ratos e em pacientes hipoxêmicos com doença pulmonar obstrutiva grave (DPOC)¹⁴², sugerindo uma possível função da miostatina na mediação da disfunção muscular esquelética em decorrência dessa patologia. Além disso, estudos comparando a massa muscular de indivíduos com sarcopenia têm reportado uma inversa correlação entre os níveis séricos de miostatina e a perda de massa muscular¹⁴³ (embora haja também estudos que não evidenciaram esse efeito¹⁴⁴).

Inibidores da miostatina ou de seus receptores têm sido desenvolvidos com o objetivo de aumentar a força e a massa muscular e sua aplicabilidade clínica já está sendo avaliada em ensaios clínicos. Por exemplo, o anticorpo monoclonal humanizado LY2495655 foi capaz de aumentar a massa muscular e melhorar os parâmetros funcionais de poder muscular em um estudo de fase 2 com duração de 36 semanas e incluindo 201 pacientes idosos com risco aumentado de quedas¹⁴⁵. Outro exemplo foi o uso do anticorpo anti-receptor da miostatina Bimagrumab (BYM338), o qual também apresentou resultados promissores, incluindo aumento da massa muscular, força e velocidade de marcha em ensaio clínico randomizado de fase 2 com duração de 24 semanas, incluindo 40 idosos sarcopênicos e com limitação de mobilidade¹⁴⁶.

Contudo, estudos adicionais estão em andamento e são ainda necessários para maiores informações acerca da eficácia e da segurança desses novos fármacos.

Da mesma forma, coletivamente, os efeitos de suplementos alimentares, agentes nutracêuticos e exercícios físicos na expressão do mRNA da miostatina no músculo esquelético e nos níveis séricos de miostatina não são uniformes, podendo haver reduções, aumentos ou efeitos neutros¹⁴⁷, sendo ainda necessários estudos adicionais para esclarecer seu real impacto no trofismo muscular em diferentes populações.

2.3.7.2. Irisina

A irisina é reconhecida como uma adipomiocina chave na inter-relação entre músculo e gordura. Vários estudos têm reportado elevação dos níveis séricos em pacientes diabéticos, com doença renal crônica e cardiopatia isquêmica¹³². Contudo, estudos de bioquímica sobre a irisina têm encontrado resultados controversos em humanos, a maioria desses atribuíveis a uma série de desvantagens nos métodos utilizados para a detecção e medição da irisina plasmática¹⁴⁸.

A irisina é um peptídeo composto por 112 aminoácidos que é clivado proteoliticamente e secretado a partir do domínio do tipo III da fibronectina, que é predominantemente expresso no músculo esquelético¹³¹. Os níveis séricos de irisina têm sido positivamente correlacionados com a massa magra e a força muscular^{131,149}. Além disso, estudos também têm evidenciado que os níveis de irisina circulante aumentam com treinos de exercícios, tanto em humanos, quanto em animais, sugerindo que a secreção de irisina é dependente do *status* muscular¹⁵⁰.

Embora a irisina circulante seja principalmente liberada pelo tecido muscular, adipócitos também contribuem com aproximadamente 25% dos seus níveis circulantes¹⁵¹. No tecido adiposo, a irisina foi identificada como capaz de acelerar o escurecimento dos adipócitos e de estimular a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos.

Em um estudo coreano, incluindo 715 indivíduos entre 18 e 90 anos, os níveis séricos de irisina foram correlacionados com a massa magra apendicular e a força de preensão manual em ambos os sexos¹³¹. Além disso, os níveis circulantes de irisina foram menores nos indivíduos sarcopênicos em relação aos não sarcopênicos. A correlação entre os níveis séricos de irisina e sarcopenia persistiu mesmo após ajustes para potenciais fatores de confusão, como gênero, idade e índice de gordura corporal¹³¹. Os autores concluem que baixos níveis de irisina (<1,0 µg/mL em homens e < 1,16 µg/mL em mulheres) parecem ser um potencial biomarcador de fraqueza

muscular e sarcopenia. Contudo, estudos posteriores não replicaram este achado. Em um estudo recente coreano, incluindo 143 idosos em acompanhamento em clínicas de geriatria ou endocrinologia, os níveis séricos de irisina não foram significativamente diferentes em relação a presença de sarcopenia, baixa massa muscular, baixa força muscular ou baixo desempenho físico, mesmo após o ajuste para idade, sexo, massa muscular apendicular e IMC¹⁵².

Assim sendo, apesar da clara implicação do envolvimento da irisina no metabolismo muscular com base em pesquisas experimentais, até o momento não há uma associação definitiva entre seus níveis séricos e parâmetros clínicos musculares em humanos¹⁵². Da mesma forma, a correlação entre os níveis de irisina e sarcopenia em pacientes de diferentes idades e com diferentes comorbidades também precisa ser melhor elucidada.

2.3.7.3. Activinas

As activinas foram primeiramente reconhecidas por sua habilidade em estimular a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH). Hoje se sabe também que as activinas são membros da superfamília do TGF- β e que atuam como reguladores negativos da massa muscular. Da mesma forma que a miostatina, as activinas são sintetizadas como moléculas precursoras e podem ser homo ou heterodímeros de várias isoformas da subunidade β , denominadas activina A (β A- β A), activina B (β B- β B) e activina AB (β A- β B)¹⁵³.

A activina A é a principal forma de activina. Em condições fisiológicas, ela é primariamente expressa nos tecidos gonadais e funciona como um fator endócrino para estimular a biossíntese e secreção de FSH pela hipófise¹⁵³. Além dessa função, a activina A apresenta uma função autócrina/parácrina nos músculos cardíaco e esquelético. No músculo esquelético, as activinas têm seus pró-domínios liberados ao ligarem-se aos receptores ActRIIA e ActRIIB, desencadeando o recrutamento, fosforilação e ativação da *activin-like kinase-4* (ALK4). A partir daí, a ALK4 ativada inicia a fosforilação de moléculas de sinalização intracelular (Smad 2, 3 e 4) de forma similar a via da miostatina¹⁵⁴. Essa via de sinalização desencadeia a redução da síntese proteica, acompanhada de diminuição da massa e da função muscular¹⁵⁵.

Em modelos animais de caquexia por câncer, a inibição do ActRIIB pela administração de ActRIIB solúvel recombinante foi capaz de reverter o consumo muscular e de prolongar a sobrevivência¹⁵⁵. Em contraste, a expressão elevada das activinas acelera a perda de massa muscular e a evolução para caquexia em roedores. Além disso, nesse estudo, ambas activinas A e B foram

cerca de 100 vezes mais potentes em ocasionar perda de massa muscular em comparação com a miostatina¹⁵⁵, sugerindo que as activinas podem ser de fato os principais inibidores naturais do crescimento muscular.

Em estudo com 152 pacientes com câncer pulmonar ou colorretal, a concentração sérica de activina A foi maior em pacientes caquéticos e foi positivamente correlacionada com perda ponderal nesses pacientes¹⁵⁶. Em seguimento de 24 meses, os pacientes com altos níveis de activina A (≥ 408 pg/mL) apresentaram menor sobrevida do que os pacientes com baixos níveis, independentemente do tipo de câncer. Nesse estudo, a análise multivariada confirmou o valor prognóstico da activina A e da baixa massa muscular independentemente de outros fatores, como estadiamento da neoplasia e marcadores inflamatórios¹⁵⁷. Além disso, o estudo do papel da activina A em outras populações vêm apresentando resultados interessantes. Por exemplo, em pacientes criticamente doentes, níveis séricos elevados de activina A apresentaram associação com piores resultados nos testes de função física, avaliados por meio do teste de 6 minutos de caminhada¹⁵⁸.

Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF, são capazes de bloquear a diferenciação de mioblastos em miotúbulos por meio da ativação da *TGF- β activated kinase 1* (TAK-1). Esse efeito inibitório das citocinas é mediado pela supra-regulação transcricional da activina A, por meio da via de sinalização da ActRII/ALK/Smad2/3¹⁵⁹. Dados adicionais também sugerem que a utilização de agentes terapêuticos capazes de bloquear as citocinas que ativam a TAK-1 parecem ter efeito também na inibição da liberação de activina, efetivamente reduzindo a ativação de duas das vias que afetam negativamente o músculo esquelético na sarcopenia^{159,160}.

2.4. Dados na esclerose sistêmica – estado da arte

2.4.1. Prevalência de alterações da composição corporal e sarcopenia na ES

A esclerose sistêmica comumente cursa com redução na ingesta alimentar, disabsorção e perda ponderal, as quais se relacionam com pior prognóstico e comprometimento da qualidade de vida¹⁶¹. Apesar destas anormalidades potencialmente resultarem em importantes alterações da composição corporal, poucos estudos avaliaram aspectos relacionados a composição corporal e seu impacto prognóstico em pacientes com esclerose sistêmica^{13,162,163}.

O primeiro estudo a avaliar anormalidades da composição corporal em pacientes com ES foi publicado em 2006¹⁶². Neste estudo, 43 mulheres pós-menopáusicas portadoras de ES e 47 mulheres pós-menopáusicas híginas (controles) tiveram sua composição corporal analisada por DEXA. Uma frequência maior de osteoporose em coluna lombar e colo femoral foi observada em pacientes com ES. Análise da composição corporal mostrou uma significativa redução na massa magra (33,15g vs. 39,99g; $p<0,01$) e na massa gorda (21,05g vs. 26,82g; $p<0,01$) em pacientes com ES em relação aos controles, sendo a massa magra um importante fator relacionado à densidade mineral óssea na coluna lombar e no colo femoral¹⁶². Contudo, esse estudo não teve por objetivo avaliar o impacto das alterações da composição corporal nas manifestações clínicas e no prognóstico da doença.

Em 2013, Mok *et al*, em um estudo de caso-controle com o objetivo primário de avaliar a prevalência e os fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (DMO), analisaram também a composição corporal desses pacientes¹⁶³. Nesse estudo, foram incluídos 84 pacientes com ES, os quais apresentaram menores IMC ($p=0,001$), massa gorda ($p=0,02$) e massa magra ($p=0,006$) em relação aos controles. A densidade mineral óssea (DMO) na coluna e no fêmur também foi significativamente menor em pacientes com ES, mesmo após ajuste para idade, menopausa, sexo, IMC e alterações da composição corporal¹⁶³.

No mesmo período, Caramaschi *et al* publicaram um estudo avaliando a composição corporal na ES e sua associação com fatores de risco cardiovascular tradicionais para aterosclerose e parâmetros funcionais pulmonares¹⁶⁴. Nesse estudo, 86 pacientes foram submetidos a DEXA. A distribuição de gordura corporal foi avaliada pela área androide (parte do tronco delimitada inferiormente por uma linha entre as cristas ilíacas e superiormente por uma linha a 20% da distância entre o queixo e a crista ilíaca) e ginoide (parte do corpo delimitada superiormente por uma linha entre os grandes trocanteres e inferiormente por uma linha delimitada pelo dobro da altura da área androide). O tipo androide de disposição de gordura foi maior em pacientes com ES e na coexistência de hipercolesterolemia ($p=0,021$), hipertensão ($p=0,028$) e sobrepeso/obesidade ($p<0,001$). A CVF foi inversamente correlacionada com o tipo andrógeno de distribuição de gordura ($p=0,034$). Nesse estudo, a gordura visceral abdominal medida por DEXA se correlacionou com os principais fatores de risco cardiovasculares e com os volumes pulmonares em pacientes com ES¹⁶⁴.

Contudo, nenhum destes estudos teve por objetivo avaliar o impacto das alterações da composição corporal nas manifestações clínicas e no prognóstico da doença.

Estudo brasileiro publicado em 2013 por Marighela *et al* avaliou mais especificamente a prevalência de anormalidades da composição corporal em pacientes com ES¹³. Nesse estudo, 61 pacientes do sexo feminino com ES e 67 controles pareados para sexo e idade foram submetidos à DEXA, medidas antropométricas, avaliação dietética e do nível de atividade física. Pacientes com ES apresentaram significativamente menores IMC, massa magra e massa gorda em relação aos controles, especialmente na forma cutânea difusa da doença. Foi observada ainda uma correlação inversa significativa entre duração de doença e IMC, massa magra e índice de massa muscular esquelética relativa. A ingesta alimentar não diferiu qualitativa nem quantitativamente entre os grupos. Análise multivariada revelou que a duração de doença foi o único fator de risco associado com sarcopenia (aqui definida por um índice de massa muscular esquelética relativa <5,45 kg/m² isoladamente, sem considerar avaliação de força muscular e/ou desempenho físico), com um OR de 1,36 (IC 95% 1,07-1,7)¹³.

Em 2014, Norman *et al* apresentaram pôster avaliando a prevalência e o impacto da sarcopenia no status funcional e na qualidade de vida de 107 pacientes com ES¹⁷. Sarcopenia foi identificada em 38,3% dos pacientes e não foi associada com idade, comorbidades e tratamentos, mas apresentou associação significativa com IMC, PCR e menor força de preensão manual e de extensão do joelho. Quanto à qualidade de vida avaliada pelo SF-36, não houve diferença entre os grupos¹⁷. Neste estudo, sarcopenia foi definida em termos de baixo FFMI isoladamente, avaliado por ABI, sem considerar avaliação de força muscular e/ou desempenho físico.

No ano de 2015, estudo avaliando primariamente a densidade mineral óssea, o espessamento cutâneo e o nível de vitamina D em pacientes com ES analisou também dados relacionados à composição corporal desses pacientes¹⁶⁵. Nesse estudo, foram incluídas apenas mulheres pós-menopáusicas (64 portadoras de ES e 35 controles) e a composição corporal foi avaliada por DEXA. Nenhuma diferença significativa na massa corporal magra ou gorda foi encontrada nessa população, independente do subtipo da doença. Apenas a massa corporal total foi significativamente menor nas pacientes com a forma cutânea difusa da doença em relação aos controles ($p < 0,05$). Pacientes com a forma cutânea difusa apresentaram também uma discreta redução na massa corporal total em relação aos pacientes com a forma cutânea limitada, contudo sem atingir significância estatística¹⁶⁵.

Em 2017, Spanjer *et al* publicaram um artigo com o objetivo de validar o uso da ABI para avaliação da composição corporal em pacientes com ES¹⁶⁶. A composição corporal de 72 pacientes foi analisada por DEXA e por ABI e os resultados obtidos com os dois métodos foram comparados. Esse estudo detectou uma prevalência de desnutrição de 8,3% (conforme a definição proposta pelo ESPEN¹⁰⁶) e um baixo índice de massa livre de gordura em 20,8% dos pacientes. A diferença média obtida com os 2 métodos na avaliação da massa livre de gordura foi de apenas $0,02 \pm 2,4$ kg, com um excelente coeficiente de correlação intraclasse (0,97; IC95% 0,95-0,98). Esse estudo demonstrou uma relativamente baixa prevalência de desnutrição em comparação com outros trabalhos, contudo detectou uma alta prevalência de baixo índice de massa livre de gordura, destacando ainda mais a importância de avaliar a composição corporal dos pacientes com ES por meio da utilização de um método padronizado e validado¹⁶⁶.

No EULAR de 2017, March *et al* apresentaram pôster analisando a prevalência de sarcopenia e sua relação com características clínicas, qualidade de vida e gravidade da limitação física em 129 pacientes com ES²¹. Neste estudo, a prevalência de sarcopenia foi de 27,1% e não houve diferenças significativas com relação à idade e duração de doença. Pacientes sarcopênicos apresentaram menores força de preensão palmar ($p < 0,001$), força de extensão do joelho ($p = 0,003$), pico de fluxo expiratório ($p = 0,042$), SF-36 ($p = 0,009$) e um maior uso de imunossupressores ($p = 0,048$) e outras drogas ($p = 0,037$)²¹. Neste estudo, sarcopenia foi definida pelos autores como uma baixa força de preensão manual (ajustada para sexo e IMC) e uma baixa massa magra apendicular por ABI, calculada com uma nova fórmula proposta por Scafoglieri *et al*¹⁶⁷. Não foi descrita avaliação do desempenho físico.

Ainda no ano de 2017 foram publicados os dados de um estudo piloto avaliando o impacto em curto prazo de uma intervenção nutricional em pacientes com ES¹⁶. Nesse estudo, 18 pacientes com envolvimento gastrointestinal e perda de peso não intencional foram recrutados para uma intervenção nutricional de 6 semanas, em adição ao tratamento médico usual. A intervenção nutricional enfatizava o aumento da ingestão calórica e proteica, adaptação de texturas e modificações no estilo de vida. Composição corporal foi avaliada por DEXA pré e pós intervenção e sarcopenia foi definida apenas em termos de massa muscular (índice de massa magra apendicular $< 5,45$ kg/m² para mulheres e $< 7,26$ kg/m² para homens), sem considerar força muscular ou desempenho físico. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (89%), desnutridos (83%), com uma idade média de 51,3 anos e um IMC de, em média, 22,6 kg/m².

Nesse estudo, ocorreu significativa modificação nos escores para avaliação de sintomas nutricionais (12,8 vs. 7,6; $p < 0,05$) e no índice de massa magra apendicular ($5,6 \pm 0,8$ vs. $5,8 \pm 0,8$ kg/m²; $p = 0,05$) pré e pós intervenção. Pelo critério exclusivamente de massa muscular, sarcopenia foi observada em 54% dos pacientes no *baseline* e em apenas 39% dos pacientes ao final do seguimento ($p = 0,02$). A ingesta calórica e a distribuição de macronutrientes não se modificaram significativamente com a intervenção. Com base nesses achados, os autores sugerem que uma intervenção nutricional adaptada individualmente pode melhorar o impacto dos sintomas gastrointestinais e potencialmente auxiliar no ganho de massa muscular esquelética em pacientes com ES e envolvimento do trato gastrointestinal, embora esses achados ainda necessitem ser melhor avaliados em ensaios clínicos randomizados de maior porte¹⁶.

Ainda neste tópico, em 2018, Caimmi *et al* publicaram o resultado de estudo avaliando a prevalência de sarcopenia e sua associação com desnutrição em uma coorte de pacientes com ES¹⁴. A composição corporal foi avaliada por DEXA em 141 pacientes e sarcopenia foi definida pelos autores como redução do índice de massa muscular esquelética isoladamente. De acordo com a proposta do ESPEN, pacientes foram primeiramente rastreados para desnutrição com uso da ferramenta MUST e então avaliados de acordo com os critérios do ESPEN¹⁰⁶. Dessa forma, desnutrição foi diagnosticada em 9,2% dos pacientes, os quais apresentavam menor nível de atividade física ($p = 0,028$), maior duração de doença ($p = 0,0019$), piores DLCO/VA e CVF ($p = 0,009$), pior escore de Medsger para avaliação de gravidade de doença ($p = 0,001$), menor massa livre de gordura ($p < 0,001$) e foram mais frequentemente sarcopênicos ($p < 0,001$). Contudo, na análise multivariada, apenas CVF ($p = 0,006$) e gravidade de doença ($p = 0,003$) persistiram associadas com desnutrição. Sarcopenia foi diagnosticada em 20,7% dos pacientes (29 pacientes, 11 dos quais eram também desnutridos). Em análise multivariada, sarcopenia foi associada com maior duração de doença ($p = 0,049$), pior DLCO/VA ($p = 0,002$) e envolvimento cutâneo ($p = 0,014$). Os autores concluem que sarcopenia foi comum nos pacientes com ES¹⁴, embora a definição utilizada pelos autores tenha contemplado apenas parâmetros de massa muscular, sem considerar força muscular ou desempenho físico.

Em 2018, foi publicado o primeiro estudo considerando também a força muscular na definição de sarcopenia. Siegert *et al* avaliaram a prevalência de sarcopenia em 129 pacientes alemães com ES¹⁵. Nesse estudo, composição corporal foi avaliada por meio de ABI e sarcopenia foi definida de acordo com os critérios do EWGSOP, considerando uma baixa massa magra

apendicular e uma baixa força de preensão manual (ajustada para sexo e IMC). Sarcopenia foi identificada em 22,5% dos pacientes e foi associada com menor força de preensão manual (11,5 vs. 18,0 KgF; $p < 0,001$) e de extensão do joelho ($p = 0,006$), função física ($p = 0,032$) e número de imunossupressores ($p = 0,009$). Não houve diferença com relação a idade e a duração de doença ($p = 0,350$ em ambos os casos)¹⁵.

Também em 2018 foi apresentado pôster avaliando a correlação entre a presença de sarcopenia e o risco de desnutrição identificado pelo MUST em 51 pacientes croatas com ES¹⁶⁸. Neste trabalho, sarcopenia foi definida apenas de acordo com o índice de massa magra apendicular. Nesta população, a prevalência de sarcopenia foi maior em pacientes com alto risco de desnutrição pelo MUST ($p < 0,05$). Neste mesmo estudo, alto risco de desnutrição foi associado com maior gravidade de doença, mas não foi associado a piores sintomas gastrointestinais avaliados pelo questionário *University of California, Los Angeles* (UCLA) SCTC GIT 2.0¹⁶⁸.

No ACR de 2019, foram apresentados 2 pôsteres avaliando a prevalência de sarcopenia em diferentes populações de pacientes com ES. Rincón *et al* avaliaram a prevalência de sarcopenia em 27 pacientes argentinos com ES¹⁶⁹. Neste estudo, sarcopenia foi definida de acordo com os critérios inicialmente propostos pelo EWGSOP e o índice de massa magra apendicular foi avaliado por DEXA. Sarcopenia foi assim identificada em 9 pacientes (33,3%)¹⁶⁹. Já Efremova *et al* avaliaram a prevalência de sarcopenia em 44 mulheres russas com ES¹⁷⁰. Neste estudo, a composição corporal também foi avaliada por DEXA e sarcopenia foi definida de acordo com os critérios atualizados do EWGSOP2. Sarcopenia provável foi identificada em 21 pacientes (47,7%), sarcopenia definitiva em 10 (22,7%), sendo classificada como grave em 5 casos (11,4%)¹⁷⁰. Não houve diferença significativa em relação ao subtipo de doença neste estudo.

Também em 2019, Corallo *et al* publicaram estudo avaliando o impacto nutricional, clínico e laboratorial da sarcopenia em 62 pacientes com ES¹⁸. Neste estudo, sarcopenia foi definida em termos de índice de massa magra apendicular na DEXA e força de preensão palmar. Considerando apenas a DEXA, a prevalência de sarcopenia foi de 42%, enquanto considerando apenas a preensão palmar, a prevalência foi de 55%¹⁸. Em ambas as definições, sarcopenia foi associada com desnutrição, idade, duração de doença, envolvimento esofágico, escore de Rodnan, VSG e redução da DLCO. Os autores concluem que a sarcopenia se associa com

diferentes parâmetros nutricionais, clínicos e laboratoriais relacionados a um pior prognóstico na ES¹⁸.

A relação entre vasculopatia e sarcopenia foi descrita pela primeira vez em 2020. Neste ano, foram publicados 3 artigos avaliando a relação entre dano microvascular e sarcopenia, alguns se utilizando da avaliação clínica direta de úlceras digitais e outros avaliando a microcirculação por meio da capilaroscopia periungueal.

Neste tópico, inicialmente Rosato *et al* publicaram um estudo avaliando a função do índice de massa livre de gordura e do ângulo de fase como preditores para a ocorrência de novas úlceras digitais em pacientes com ES¹⁷¹. Neste estudo, composição corporal foi avaliada por ABI e o seguimento foi de 12 meses. Foram incluídos 69 pacientes (67 mulheres), com uma idade em média de 53 anos. Em pacientes com história de úlceras digitais, o FFMI foi menor ($p < 0,05$) e o ângulo de fase foi maior ($p < 0,01$) do que naqueles pacientes sem histórico de úlceras¹⁷¹. Em 12 meses, 38% dos pacientes apresentaram pelo menos uma nova úlcera digital. Pacientes com redução do FFMI apresentaram um risco 6,7 vezes maior de novas úlceras digitais. Já pacientes com redução do ângulo de fase apresentaram um risco relativo de 10,1 para novas úlceras. Na análise multivariada, o FFMI e o ângulo de fase foram associados com complicações vasculares, como úlceras digitais, HAP e crise renal esclerodérmica. Os autores concluem que ambos, índices de massa livre de gordura e ângulo de fase na ABI, são fatores de risco para o desenvolvimento de novas úlceras e outras complicações vasculares em pacientes com ES¹⁷¹.

Já Paolino *et al*, ainda no ano de 2020, publicaram 2 artigos do grupo avaliando a associação de dano microvascular na capilaroscopia com alterações da composição corporal avaliadas por meio da DEXA^{19,172}. O primeiro foi um estudo transversal incluindo 37 mulheres com ES e 40 controles saudáveis¹⁷². Capilaroscopia com padrão SD tardio foi associada a uma maior prevalência de osteoporose na coluna lombar e no fêmur e a uma menor massa magra em relação aos padrões precoce e ativo¹⁷². Com este trabalho, os autores concluem que pacientes com dano microvascular mais grave apresentam significativamente mais alterações da composição corporal e ósseas¹⁷². Já no segundo estudo do grupo, foi avaliada a associação de dano microvascular na capilaroscopia mais especificamente com a ocorrência de sarcopenia em uma coorte retrospectiva incluindo 43 pacientes com ES e 43 controles saudáveis pareados para idade¹⁹. Neste estudo, sarcopenia foi definida apenas em termos densitométricos, sem incluir avaliação de força muscular ou desempenho físico. Sarcopenia foi identificada em 23,3% dos

pacientes e em apenas 4,65% dos controles ($p=0,03$)¹⁹. Pacientes com padrão SD tardio na capilaroscopia apresentaram uma maior prevalência de sarcopenia (43,75%), em relação aos pacientes com padrão precoce (9,1%) e ativo (12,5%). Além disso, a densidade capilar foi significativamente reduzida e o escore de microangiopatia foi maior em pacientes sarcopênicos em relação aos não sarcopênicos ($p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente). Os autores concluem que pacientes sarcopênicos apresentam com maior frequência padrão SD tardio e uma redução significativa do número de capilares, sugerindo que haja uma ligação entre a gravidade do dano microvascular e o sofrimento muscular¹⁹.

Mais recentemente, com a aplicação crescente da ultrassonografia (US) como método de avaliação da massa muscular em outras populações, este método passou a também ser empregado em pacientes com ES. Em 2021, Sari *et al* publicaram o primeiro artigo avaliando a massa muscular esquelética por meio da US em pacientes com ES¹⁷³. Neste estudo transversal, foram incluídos 93 pacientes e foi avaliada a correlação entre a massa muscular por US em relação a ABI. Baixa massa muscular foi identificada em 13,9% dos pacientes e foi mais comum em pacientes com doença difusa (53,8% vs.17,5%), positividade para o anti-Scl70 (76,9% vs. 47,5%) e desnutrição (61.5% vs. 8.8%)¹⁷³. A espessura dos músculos reto abdominal, transverso abdominal e gastrocnêmio medial foram significativamente menores nos pacientes com baixa massa muscular por ABI ($p<0,05$ para todos os grupamentos musculares). Além disso, houve correlação positiva entre a espessura muscular do reto abdominal, oblíquo externo, transverso abdominal e gastrocnêmio medial e o índice de massa muscular esquelética apendicular pela ABI¹⁷³. Análise de curva ROC em pontos de corte selecionados de espessura muscular do reto abdominal e do gastrocnêmio medial apresentaram a maior sensibilidade (92,3% em ambos os músculos) e o maior valor preditivo negativo (97,9% e 97,6%, respectivamente) em prever baixa massa muscular na ABI (AUC=0,846 e 0,760, respectivamente)¹⁷³. Os autores concluem que baixa massa muscular é prevalente na ES, especialmente na doença difusa, e sugerem que a espessura da musculatura abdominal e da panturrilha pode ser utilizada como método de rastreamento para baixa massa muscular nesses pacientes por sua alta sensibilidade e valor preditivo negativo¹⁷³.

Quanto ao acometimento do trato digestivo, em 2022, Rosato *et al* avaliaram mais especificamente a prevalência de sintomas gastrointestinais e sua associação com baixa massa muscular em pacientes com ES¹⁷⁴. Este foi um estudo transversal, incluindo 69 pacientes, com a

composição corporal avaliada por ABI e os sintomas gastrointestinais avaliados pelo questionário UCLA SCTC GIT 2.0¹⁷⁴. Neste estudo, o FFMI apresentou correlação negativa com o escore de sintomas gastrointestinais ($r=-0,29$; $p=0,016$). Em modelo de regressão múltipla, o FFMI apresentou associação com o escore de distensão abdominal/*bloating* ($p=0,026$), IMC ($p=0,001$) e duração de doença ($p=0,015$). Os autores concluem que um baixo FFMI se associa aos sintomas gastrointestinais, em particular com distensão/*bloating*¹⁷⁴.

Por último, também no ano de 2022, Sangaroon *et al* publicaram um artigo avaliando a prevalência e as associações clínicas da sarcopenia em 180 pacientes tailandeses com ES²⁰. Neste estudo, sarcopenia foi definida na presença de baixa massa muscular avaliada por DEXA acompanhada de baixa força de preensão manual ou redução da velocidade de marcha. Sarcopenia foi identificada em 22,8% dos pacientes, sendo grave em 73,2% dos casos (30/41), e foi mais comum em pacientes com doença difusa²⁰. Elevação da PCR foi significativamente associada com sarcopenia (OR 3,18; IC95% 1,06-9,54), enquanto o IMC ao diagnóstico foi negativamente associado (OR 0,6; IC95% 0,48-0,75). Os autores concluem que sarcopenia é comum em pacientes tailandeses com ES, especialmente na doença difusa e em pacientes com provas inflamatórias elevadas e baixo IMC ao diagnóstico²⁰.

Contudo, como pode ser observado, não há nenhum estudo prospectivo avaliando o impacto da sarcopenia no curso clínico e no prognóstico da ES.

A tabela 7 apresenta os dados sumarizados dos trabalhos acima descritos.

Tabela 7. Resumo dos principais artigos avaliando alterações da composição corporal e sarcopenia em pacientes com ES.

| Autores | Delineamento | Publicação | Principais resultados |
|---|---|-------------------|--|
| Souza RBC <i>et al</i> ¹⁶² | Caso-controle (43 pacientes e 47 controles, DEXA) | 2006 | Redução significativa na massa magra e na massa gorda em pacientes com ES em relação aos controles. Massa magra como importante fator relacionado à densidade mineral óssea na coluna lombar e colo femoral. |
| Marighela TF <i>et al</i> ¹³ | Caso-controle (61 pacientes e 67 controles, DEXA) | 2013 | Menores IMC, índices de massa magra e massa gorda em pacientes com ES. Em análise multivariada, duração de doença foi o único fator associado com sarcopenia (OR 1,36). |
| Mok CC <i>et al</i> ¹⁶³ | Caso-controle (84 pacientes e 84 controles, DEXA) | 2013 | Pacientes com ES apresentaram menor IMC ($p=0,001$), menor massa gorda ($p=0,02$) e menor massa magra ($p=0,006$) em relação aos controles. |

| | | | |
|--|---|------|---|
| Caramaschi P <i>et al</i> ¹⁶⁴ | Estudo transversal (86 pacientes, DEXA) | 2014 | Distribuição androide da gordura maior em pacientes com sobrepeso/obesidade, hipercolesterolemia e hipertensão. Gordura visceral abdominal correlacionada com risco cardiovascular e volumes pulmonares. |
| Norman K <i>et al</i> ¹⁷ | Estudo transversal (107 pacientes, ABI) | 2014 | Sarcopenia em 38,3% dos pacientes, identificada por baixo FFMI, e associada ao IMC, PCR e menor força de preensão manual e extensão do joelho |
| Corrado A <i>et al</i> ¹⁶⁵ | Caso-controle (64 pacientes e 35 controles, DEXA) | 2015 | Ausência de diferença significativa na massa magra ou gorda entre os grupos. Massa corporal total significativamente menor em pacientes com doença difusa em relação aos controles ($p<0,05$). |
| Spanjer MJ <i>et al</i> ¹⁶⁶ | Transversal (72 pacientes, DEXA e ABI) | 2017 | Desnutrição em 8,3% e baixo índice de massa livre de gordura em 20,8%. Diferença média entre os métodos de avaliação da massa livre de gordura de $0,02\pm 2,4$ kg (coeficiente de correlação intraclasses de 0,97). |
| March C <i>et al</i> ²¹ | Transversal (129 pacientes, ABI) | 2017 | Sarcopenia em 27,1%, definida por redução da força de preensão manual e baixa massa magra apendicular, e associada com menor força de preensão manual e de extensão do joelho, SF-36 e uso de imunossupressores. |
| Doerfler B <i>et al</i> ¹⁶ | Estudo piloto, com intervenção nutricional (18 pacientes, DEXA) | 2017 | Modificação significativa no escore de sintomas nutricionais ($p<0,05$) e no índice de massa magra apendicular ($p=0,05$) pré e pós intervenção. Sarcopenia (por DEXA apenas) em 54% dos pacientes no <i>baseline</i> e em 39% ao final do seguimento ($p=0,02$). |
| Caimmi C <i>et al</i> ¹⁴ | Coorte prospectiva (141 pacientes, DEXA) | 2018 | Desnutrição em 9,2%. Sarcopenia em 20,7%, definida como redução do índice de massa muscular esquelética, e associada com duração de doença ($p=0,049$), pior DLCO/VA ($p=0,002$) e envolvimento cutâneo ($p=0,014$). |
| Siegert E <i>et al</i> ¹⁵ | Transversal (129 pacientes, ABI) | 2018 | Sarcopenia em 22,5%, definida por baixa massa magra apendicular e força de preensão manual, e associada com menor força de preensão manual e extensão do joelho, função física e uso de imunossupressores. |
| Radic M <i>et al</i> ¹⁶⁸ | Transversal (51 pacientes) | 2018 | Prevalência de sarcopenia maior em pacientes com alto risco de desnutrição ($p<0,05$). |

| | | | |
|---|--|------|--|
| Rincón IDR <i>et al</i> ¹⁶⁹ | Transversal (27 pacientes, DEXA) | 2019 | Sarcopenia em 33,3% dos pacientes de acordo com os critérios iniciais do EWGSOP. |
| Efremova A <i>et al</i> ¹⁷⁰ | Trasversal (44 mulheres, DEXA) | 2019 | Sarcopenia definida de acordo com os critérios EWGSOP2: sarcopenia provável em 21 pacientes (47,7%), definitiva em 10 (22,7%) e grave em 5 (11,4%) |
| Corallo C <i>et al</i> ¹⁸ | Transversal (62 pacientes, DEXA) | 2019 | Sarcopenia em 42%, definida por baixo índice de massa magra apendicular, e em 55%, definido por baixa força de preensão manual. Em ambos, sarcopenia associada com idade, duração de doença, desnutrição, envolvimento esofágico, escore de Rodnan, VSG e redução da DLCO. |
| Rosato E <i>et al</i> ¹⁷¹ | Coorte prospectiva (69 pacientes, ABI) | 2020 | Menor FFMI ($p<0,05$) e maior ângulo de fase ($p<0,01$) em pacientes com história de UD. Na análise multivariada, FFMI e ângulo de fase associados com UD, HAP e crise renal. |
| Paolino S <i>et al</i> ¹⁷² | Caso-controle (37 pacientes e 40 controles, DEXA) | 2020 | Maior prevalência de osteoporose em relação aos controles na coluna e no fêmur. Padrão SD tardio associado à maior prevalência de osteoporose e a menor massa magra em relação aos padrões precoce e ativo. |
| Paolino S <i>et al</i> ¹⁹ | Coorte retrospectiva, (43 pacientes e 43 controles, DEXA) | 2020 | Sarcopenia em 23,3% dos pacientes e em 4,65% dos controles. Padrão SD tardio associado com maior prevalência de sarcopenia, em relação ao padrão precoce e ativo. Densidade capilar reduzida e maior escore de microangiopatia em pacientes sarcopênicos. |
| Sari A <i>et al</i> ¹⁷³ | Transversal (93 pacientes, US e ABI) | 2021 | Baixa massa muscular em 13,9%, mais comum na doença difusa, anti-Scl70 e desnutrição. Espessura dos músculos reto abdominal, transverso abdominal e gastrocnêmio medial menores em pacientes com baixa massa muscular por ABI ($p<0,05$). |
| Rosato E <i>et al</i> ¹⁷⁴ | Transversal (69 pacientes, ABI) | 2022 | FFMI negativamente correlacionado com escore de sintomas gastrointestinais. Em modelo de regressão múltipla, FFMI associado com o escore de distensão/ <i>bloating</i> , IMC e duração de doença. |
| Sangaroon A <i>et al</i> ²⁰ | Transversal (180 pacientes, | 2022 | Sarcopenia em 22,8%, mais comum na doença difusa. PCR elevada associada com sarcopenia (OR 3,18). IMC ao diagnóstico negativamente |

Abreviaturas: ABI: análise de bioimpedanciometria; CVF: capacidade vital forçada; DEXA: densitometria corporal total; DLCO/VA: capacidade difusional de monóxido de carbono corrigida para o volume alveolar; EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; ES: esclerose sistêmica; FFMI: *Fat Free Mass Index*; HAP: hipertensão arterial pulmonar, IMC: índice de massa corporal, OR: *Odds Ratio*; PCR: proteína C reativa; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*, UD: úlceras digitais.

2.4.2. Biomarcadores de perda de massa muscular na ES

Não há dados referentes à utilização de biomarcadores para avaliação da perda de massa muscular esquelética em pacientes com ES.

Na literatura, foram encontrados 2 estudos avaliando a activina sérica em pacientes com ES. O primeiro foi publicado em 2002 e avaliou o impacto da reposição de activina, obtida por meio de um extrato de proantocianidina derivado da semente de uva, no estresse oxidativo, com achados pouco conclusivos¹⁷⁵. Nesse estudo não foi realizada qualquer avaliação acerca do impacto da reposição da activina na massa muscular ou sarcopenia em pacientes com ES. O segundo estudo foi publicado em 2011 e identificou que os níveis séricos de activina A foram significativamente maiores em pacientes com ES do que em controles hígidos, o mesmo acontecendo quando avaliada a expressão de activina A em culturas de fibroblastos desses pacientes¹⁷⁶. Além disso, a produção de colágeno pela via da activinaA-ACVRIB/ALK4-Smad dependente estava aumentada em fibroblastos de pacientes com ES, sugerindo a possibilidade de envolvimento deste mecanismo de sinalização na fisiopatogênese da fibrose tecidual na ES. Nesse estudo também não foi realizada qualquer avaliação acerca da composição corporal, massa muscular ou sarcopenia em pacientes com ES.

Há ainda alguns outros estudos avaliando o papel da activina nas vias envolvidas na fibrogênese tecidual em cultura de fibroblastos e em células mononucleares do sangue periférico, mas que não avaliaram qualquer aspecto relacionado as vias de anabolismo/catabolismo muscular^{177,178}.

Assim sendo, até o momento, não há dados na literatura avaliando a utilidade clínica de qualquer destes biomarcadores de perda de massa muscular em pacientes com ES, nem sua associação com sarcopenia, manifestações clínicas da doença e impacto no prognóstico dessa população.

3. MARCO TEÓRICO

A esclerose sistêmica é uma patologia crônica, cujas manifestações clínicas e acometimentos viscerais podem determinar um importante estado de vulnerabilidade individual, com aumento do risco de incapacidade e com um prognóstico reservado. Estudos têm demonstrado uma prevalência aumentada de perda de massa magra e sarcopenia em pacientes com ES. A figura 7 representa o marco conceitual esquemático que embasa os fundamentos para o estudo da sarcopenia na ES. Apesar da relevância do tema, não há dados acerca da utilização de biomarcadores de perda de massa muscular descritos na literatura (irisina, miostatina e activina A) nessa população de pacientes. Da mesma forma, não é conhecido até o momento o impacto da sarcopenia no curso clínico e no prognóstico da ES.

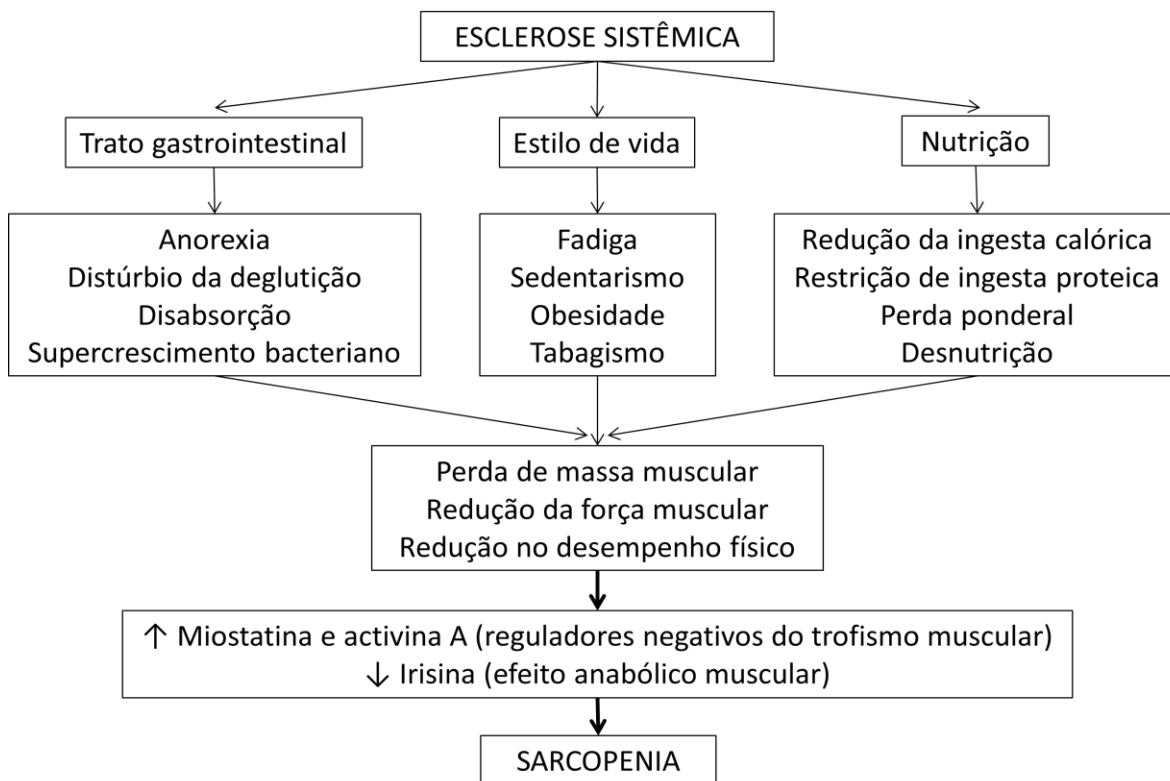


Figura 8. Marco conceitual esquemático.

4. JUSTIFICATIVA

A ES é uma patologia autoimune multissistêmica, de evolução crônica e prognóstico limitado. Estudos têm demonstrado uma prevalência aumentada de perda de massa magra e sarcopenia em pacientes com ES. Todavia, até o momento não há dados referentes ao papel dos biomarcadores relacionados à perda de massa muscular esquelética nesses pacientes. O estudo desses biomarcadores, como a miostatina, a irisina e a activina A, pode permitir um melhor entendimento das vias de consumo muscular envolvidas nesse processo. Nesse mesmo sentido, entender melhor o impacto da sarcopenia no curso clínico e no prognóstico da doença, assim como avaliar a utilidade clínica de biomarcadores relacionados, pode possibilitar a instituição de intervenção terapêutica em momento oportuno, com o intuito de evitar deterioração funcional adicional e piora no prognóstico, já bastante reservado, dos pacientes com ES.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Investigar as associações diagnósticas e prognósticas de parâmetros clínicos e laboratoriais de sarcopenia e esclerose sistêmica (ES).

5.2. Objetivos específicos

Estimar a associação entre parâmetros clínicos e laboratoriais de sarcopenia, com características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e funcionais da ES.

Avaliar a capacidade preditiva de parâmetros clínicos e laboratoriais de sarcopenia no declínio da função pulmonar, nas hospitalizações, infecções e mortalidade em pacientes com ES.

Estimar a acurácia diagnóstica de ferramentas de rastreamento para sarcopenia em pacientes com ES.

Investigar a prevalência e as associações clínicas do fenótipo físico de fragilidade em pacientes com ES.

Estimar a acurácia diagnóstica de ferramentas de rastreamento para fragilidade em pacientes com ES.

6. REFERÊNCIAS

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Sixth edit. (Elsevier, ed.); 2015.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Ninth edit. (Elsevier, ed.); 2013.
3. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(3):134-144.
doi:10.1038/ncprheum0115
4. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):516-524. doi:10.1016/j.rbr.2013.01.001
5. Steen VD, Medsger T a. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2347-2444.
6. Steen VD, Medsger T a. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944. doi:10.1136/ard.2006.066068
7. Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991;34(4):403-413. Accessed July 13, 2016.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1901491>
8. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2017;469(5-6):573-591.
doi:10.1007/s00424-016-1933-3
9. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001;137(4):231-243. doi:10.1067/mlc.2001.113504
10. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
11. Pahor M, Kritchevsky S. Research hypotheses on muscle wasting, aging, loss of function and disability. *J Nutr Health Aging*. 1998;2(2):97-100.
12. Forbes a, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;48(Supplement 3):36-39.
doi:10.1093/rheumatology/ken485
13. Marighela TF, Genaro PDS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body

- composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1037-1044. doi:10.1007/s10067-013-2235-1
14. Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):987-997. doi:10.1007/s10067-017-3932-y
 15. Siegert E, March C, Otten L, et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018;55-56:51-55. doi:10.1016/j.nut.2018.03.046
 16. Doerfler B, Allen TS, Southwood C, Brenner D, Hirano I, Sheean P. Medical Nutrition Therapy for Patients With Advanced Systemic Sclerosis (MNT PASS): A pilot intervention study. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(4):678-684. doi:10.1177/0148607115597883
 17. Norman K, Siegert E, Preis E, Makowka A, Riemekasten G. PP113-MON: Sarcopenia in Systemic Sclerosis: Prevalence and Impact on Functional Status and Quality of Life. *Clin Nutr*. 2014;33:S172. doi:10.1016/S0261-5614(14)50448-7
 18. Corallo C, Fioravanti A, Tenti S, Pecetti G, Nuti R, Giordano N. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatol Int*. 2019;39(10):1767-1775. doi:10.1007/s00296-019-04401-w
 19. Paolino S, Goegan F, Cimmino MA, et al. Advanced microvascular damage associated with occurrence of sarcopenia in systemic sclerosis patients: Results from a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:S65-S72.
 20. Sangaroon A, Foocharoen C, Theerakulpisut D, et al. Prevalence and clinical association of sarcopenia among Thai patients with systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1-10. doi:10.1038/s41598-022-21914-w
 21. March C, Siegert E, Preis E, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with systemic sclerosis according to the revised criteria of the european working group on sarcopenia in older people. In: *Poster Presentations*. Vol 3. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2017:897.3-898. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5532
 22. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-205.
 23. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of

- Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):223-235. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
24. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246-2255. doi:10.1002/art.11073
 25. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum*. 1996;39(8):1362-1370.
 26. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(2):59-63. doi:10.1097/RHU.0b013e31820e7e8d
 27. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MR da, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):107-114. doi:10.1016/j.rbr.2016.05.008
 28. Walker U a, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754-763. doi:10.1136/ard.2006.062901
 29. Galluccio F, Walker U a., Nihtyanova S, et al. Registries in systemic sclerosis: A worldwide experience. *Rheumatology*. 2011;50(1):60-68. doi:10.1093/rheumatology/keq355
 30. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-567. doi:10.1172/JCI31139
 31. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):102-114. doi:10.1183/09059180.00003214
 32. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411-419. doi:10.1183/16000617.00002915
 33. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor- β as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):200-206. doi:10.1038/nrrheum.2009.26.Transforming
 34. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al. Toll-like receptor 4 signaling augments

transforming growth factor-B responses: A novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol.* 2013;182(1):192-205.

doi:10.1016/j.ajpath.2012.09.007

35. Wynn TA. Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2009;4(8):583-594. doi:10.1038/nri1412.
36. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1363-1373. doi:10.1002/art.10977
37. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(6):778-784. Accessed July 16, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569210>
38. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006;169(3):954-966. doi:10.2353/ajpath.2006.060205
39. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-590.
40. Walker JG, Pope J, Baron M, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1401-1409. doi:10.1007/s10067-007-0537-x
41. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-1576.
42. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-3912. doi:10.1002/art.24038
43. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747. doi:10.1002/art.38098
44. Hughes M, Allanore Y, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Systemic Sclerosis. *EMJ Rheumatol.* 2020;(July):100-109. doi:10.33590/emjrheumatol/20-00073

45. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, et al. Systemic sclerosis - Multidisciplinary disease: Clinical features and treatment. *Reumatologia*. 2019;57(4):221-233. doi:10.5114/reum.2019.87619
46. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017-1026. doi:10.1093/rheumatology/ker269
47. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi:10.1164/rccm.200706-877OC
48. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164280>
49. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis - Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
50. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413-421.
51. Schaap LA, Van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73(9):1199-1204. doi:10.1093/GERONA/GLX245
52. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
53. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-532. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.018
54. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28-36. doi:10.1002/jcsm.12048
55. Kurita N, Wakita T, Kamitani T, Wada O, Mizuno K. SARC-F Validation and SARC-F+EBM Derivation in Musculoskeletal Disease: The SPSS-OK Study. *J Nutr Heal Aging*. 2019;23(8):732-738. doi:10.1007/s12603-019-1222-x

56. Mo Y, Dong X, Wang X. Screening Accuracy of SARC-F Combined With Calf Circumference for Sarcopenia in Older Adults: A Diagnostic Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;2018:1-2. doi:10.1016/j.jamda.2019.09.002
57. Barbosa-Silva TG, Menezes AMB, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1136-1141. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.004
58. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin Epidemiol.* 2018;10:71-82. doi:10.2147/CLEP.S148638
59. Ida S, Kaneko R, Murata K. SARC-F for Screening of Sarcopenia Among Older Adults: A Meta-analysis of Screening Test Accuracy. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(8):685-689. doi:10.1016/j.jamda.2018.04.001
60. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(SUPPL.1):93-101. doi:10.1111/ggi.12197
61. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216-1223. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01259.x
62. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2012;12(7):433-450. doi:10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid
63. Vellas B, Fielding RA, Bens C, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging 2018 71.* 2017;7(1):2-9. doi:10.14283/JFA.2017.30
64. Bruyère O, Beaudart C, Reginster J-Y, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med.* 2016;7(3):243-246. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.009
65. Stevens PJ, Syddall HE, Patel HP, Martin HJ, Cooper C, Aihie Sayer A. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? *J Nutr Health Aging.* 2012;16(9):769-774. doi:10.1007/s12603-012-0388-2

66. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang Y-C, Gershon RC. Grip and Knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve*. 2012;46(4):555-558. doi:10.1002/mus.23350
67. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (Bethesda, 1985)*. 2003;95(5):1851-1860. doi:10.1152/jappphysiol.00246.2003
68. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(6):481-486.
69. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-273. doi:10.1016/S0140-6736(14)62000-6
70. Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M192-9.
71. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999;70(2):113-119. doi:10.1080/02701367.1999.10608028
72. Levine JA, Abboud L, Barry M, Reed JE, Sheedy PF, Jensen MD. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol (Bethesda, 1985)*. 2000;88(2):452-456.
73. Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris TB. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study--Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. *J Appl Physiol (Bethesda, 1985)*. 1999;87(4):1513-1520.
74. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (Bethesda, 1985)*. 2000;89(2):465-471.
75. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):702. doi:10.1002/JCSM.12210
76. Perkisas S, Baudry S, Bauer J, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in

- sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med.* 2018;9(6):739-757. doi:10.1007/s41999-018-0104-9
77. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1120-1124.
 78. Beudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):1-14. doi:10.1007/S00223-019-00545-W/FIGURES/2
 79. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *Journals Gerontol Ser A.* 2013;68(1):39-46. doi:10.1093/GERONA/GLS174
 80. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-562. doi:10.1056/NEJM199503023320902
 81. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
 82. Cesari M, Landi F, Calvani R, et al. Rationale for a preliminary operational definition of physical frailty and sarcopenia in the SPRINTT trial. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(1):81-88. doi:10.1007/s40520-016-0716-1
 83. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):251-259. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x
 84. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1). doi:10.1186/S12916-016-0763-7
 85. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(6):387-389.

86. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(5):604-609. doi:10.1016/j.apmr.2007.02.004
87. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol.* 2008;43(7):674-678. doi:10.1016/j.exger.2008.03.007
88. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(4):681-687. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
89. Lang P-O, Michel J-P, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology.* 2009;55(5):539-549. doi:10.1159/000211949
90. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert MGM, Rockwood K. Frailty in older people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.Frailty
91. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
92. Rockwood K, Song X, Macknight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 2005;173(5):489-495.
93. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Association.* 2014;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022.Frailty
94. Bernabei R, Martone AM, Vetrano DL, Calvani R, Landi F, Marzetti E. Frailty, physical frailty, sarcopenia: A new conceptual model. *Stud Health Technol Inform.* 2014;203:78-84. doi:10.3233/978-1-61499-425-1-78
95. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8(1):24. doi:10.1186/1471-2318-8-24
96. Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, Patrick DL. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med.* 1994;10(2):77-84.
97. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis.* 1978;31(12):741-755. doi:10.1016/0021-9681(78)90058-9
98. Samper-Ternent R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher KJ, Cano CA. Frailty and sarcopenia in Bogotá: results from the SABE Bogotá Study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):265-272.

doi:10.1007/s40520-016-0561-2

99. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: A road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(1):5-8. doi:10.1007/s13539-014-0132-3
100. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: New challenges for clinical practice. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016;16(5):455-458. doi:10.7861/clinmedicine.16-5-455
101. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):43-48. doi:10.1007/s40520-016-0709-0
102. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: Two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:1-4. doi:10.3389/fnagi.2014.00192
103. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(4):377-381. doi:10.1093/gerona/glp186
104. Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):872-878.
105. Morley JE. Pathophysiology of the anorexia of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(1):27-32. doi:10.1097/MCO.0b013e328359efd7
106. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-340. doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001
107. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-421. doi:10.1016/S0261-5614(03)00098-0
108. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(05):799-808. doi:10.1079/BJN20041258
109. Raslan M, Gonzalez MC, Gonçalves Dias MC, et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*. 2010;26(7-8):721-726. doi:10.1016/j.nut.2009.07.010
110. Borges NP, Silva BDA, Cohen C, Filho PEP, Medeiros FJ. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators, in patients with cancer. *Nutr*

- Hosp.* 2009;24(1):51-55.
111. Rabito EI, Marcadenti A, Da Silva Fink J, Figueira L, Silva FM. Nutritional Risk Screening 2002, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool are good predictors of nutrition risk in an emergency service. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(4):526-532. doi:10.1177/0884533617692527
 112. Abe Vicente M, Barão K, Silva TD, et al. What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer? *Nutr Hosp.* 2013;28(3):585-591. doi:10.3305/nh.2013.28.3.6413
 113. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2012;51(10):1747-1756. doi:10.1093/rheumatology/kes160
 114. Baron M, Bernier P, Côté LF, et al. Screening and management for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: Recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2 SUPPL. 58):S42-S48.
 115. Baron M, Hudson M, Steele R, et al. Scleroderma Research Group Database malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group Database. *J Nutr Health Aging.* 2009;36(12):2737-2743. doi:10.3899/jrheum.090694
 116. Ortiz-Santamaria V, Puig C, Soldevilla C, Barata A, Cuquet J, Recasens A. Nutritional support in patients with systemic sclerosis. *Reumatol Clínica.* 2014;10(5):283-287. doi:10.1016/j.reuma.2013.12.011
 117. Baron M, Hudson M, Steele R. Is Serum Albumin a Marker of Malnutrition in Chronic Disease? The Scleroderma Paradigm. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(2):144-151. doi:10.1080/07315724.2010.10719828
 118. Murtaugh MA, Frech TM. Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients. *Clin Nutr.* 2013;32(1):130-135. doi:10.1016/j.clnu.2012.06.005
 119. Cereda E, Codullo V, Klersy C, et al. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clin Nutr.* 2014;33(3):558-561. doi:10.1016/j.clnu.2013.08.010
 120. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. An assessment of the nutritional status of patients with systemic sclerosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2015;10(5):e177-e178. doi:10.1016/j.clnesp.2015.03.004
 121. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Ligaments Tendons J.* 2013;3(4):346-350.

122. de D. Beas-Jiménez J, López-Lluch G, Sánchez-Martínez I, Muro-Jiménez A, Rodríguez-Bies E, Navas P. Sarcopenia, implications of physical exercise in its pathophysiology, prevention and treatment. *Rev andaluza Med del Deport.* 2011;4(4):129-177.
123. Kamel HK. Sarcopenia and aging. *Nutr Rev.* 2003;61(5 Pt 1):157-167.
124. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med.* 2005;26(3):181-201. doi:10.1016/j.mam.2005.01.004
125. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
126. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(1):17-26. doi:10.1016/j.cger.2016.08.002
127. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks S V. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:1091-1096. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04752
128. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(10):M911-6.
129. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch G. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology.* 2008;9:213-228. doi:DOI 10.1007/s10522-008-9131-0
130. Patel HP, Jameson KA, Syddall HE, et al. Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(1):82-87. doi:10.1093/gerona/glr020
131. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):2266-2273. doi:10.1111/ggi.13030
132. Konishi M, Ishida J, Saito M, Springer J. Irisin – a myokine potentially bridging muscle and fat tissue in cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):396-397. doi:10.1002/jcsm.12085
133. Gupta S, Dhillon RJS, Hasni S. Sarcopenia: A rheumatic disease? *Rheum Dis Clin North*

- Am.* 2018;44(3):393-404. doi:10.1016/j.rdc.2018.03.001
134. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4361-4371. doi:10.1007/s00018-014-1689-x
 135. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci.* 2022;37(18):1-10. doi:10.3346/jkms.2022.37.e146
 136. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet.* 2007;3(5):779-786. doi:10.1371/journal.pgen.0030079
 137. Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5490-5496. doi:10.1210/jc.2003-030497
 138. Mendler L, Baka Z, Kovács-Simon A, Dux L. Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361(1):237-242. doi:10.1016/j.bbrc.2007.07.023
 139. Kim J, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1110-9. doi:10.1152/ajpendo.00464.2004
 140. Jang J, Park S, Kim Y, et al. Myostatin Inhibition-Induced Increase in Muscle Mass and Strength Was Amplified by Resistance Exercise Training, and Dietary Essential Amino Acids Improved Muscle Quality in Mice. *Nutrients.* 2021;13(5). doi:10.3390/NU13051508
 141. Willoughby DS. Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(4):574-582.
 142. Hayot M, Rodriguez J, Vernus B, et al. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;332(1-2):38-47. doi:10.1016/j.mce.2010.09.008
 143. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(5):343-348.
 144. Ratkevicius A, Joyson A, Selmer I, et al. Serum concentrations of myostatin and

- myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66A(6):620-626.
doi:10.1093/gerona/blr025
145. Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):948-957. doi:10.1016/S2213-8587(15)00298-3
 146. Rooks D, Praestgaard J, Hariry S, et al. Treatment of sarcopenia with Bimagrumab: Results from a phase II, randomized, controlled, proof-of-concept study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):1988-1995. doi:10.1111/jgs.14927
 147. Santos HO, Cerqueira HS, Tinsley GM. The Effects of Dietary Supplements, Nutraceutical Agents, and Physical Exercise on Myostatin Levels: Hope or Hype? *Metabolites*. 2022;12(11):1146. doi:10.3390/metabo12111146
 148. Sanchis-Gomar F, Alis R, Lippi G. Circulating irisin detection: Does it really work? *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(7):335-336. doi:10.1016/j.tem.2015.05.004
 149. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592(5):1091-1107. doi:10.1113/jphysiol.2013.264655
 150. Kim H-J, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol*. 2015;70:11-17. doi:10.1016/j.exger.2015.07.006
 151. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0060563
 152. Baek JY, Jang IY, Jung HW, et al. Serum irisin level is independent of sarcopenia and related muscle parameters in older adults. *Exp Gerontol*. 2022;162:111744. doi:10.1016/J.EXGER.2022.111744
 153. Vale W, Wiater E, Gray P, Harrison C, Bilezikjian L, Choe S. Activins and inhibins and their signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1038(1):142-147. doi:10.1196/annals.1315.023
 154. Lee S-J, Reed LA, Davies M V, et al. Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18117-18122. doi:10.1073/pnas.0505996102
 155. Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, et al. Elevated expression of activins promotes

- muscle wasting and cachexia. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2014;28(4):1711-1723. doi:10.1096/fj.13-245894
156. Loumaye A, De Barsy M, Nachit M, et al. Role of activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2030-2038. doi:10.1210/jc.2014-4318
157. Loumaye A, de Barsy M, Nachit M, et al. Circulating Activin A predicts survival in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):768-777. doi:10.1002/jcsm.12209
158. YT W, CA H, EH S, et al. Activin A level is associated with physical function in critically ill patients. *Aust Crit Care.* Published online 2022. doi:10.1016/J.AUCC.2022.10.019
159. Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. TAK-1/p38/nNFκB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skelet Muscle.* 2012;2(1):3. doi:10.1186/2044-5040-2-3
160. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia - The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev.* 2015;22:58-71. doi:10.1016/j.arr.2015.05.001
161. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(10):1143-1148. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.6363
162. Souza RBC, Borges CTL, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RMR. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):384-387. doi:10.1080/03009740600704296
163. Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(2):296-303. doi:10.1093/rheumatology/kes240 [doi]
164. Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, et al. Relationship between body composition and both cardiovascular risk factors and lung function in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(1):77-82. doi:10.1007/s10067-013-2388-y
165. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) Vitamin D serum levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(9):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0137912
166. Spanjer MJ, Bultink IEM, de van der Schueren MAE, Voskuyl AE. Prevalence of malnutrition and validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body

- composition in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56(6):1008-1012. doi:10.1093/rheumatology/kex014
167. Scafoglieri A, Clarys JP, Bauer JM, et al. Predicting appendicular lean and fat mass with bioelectrical impedance analysis in older adults with physical function decline – The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2017;36(3):869-875. doi:10.1016/j.clnu.2016.04.026
 168. Radic M, Boric K, Bozic I, Kalitema D. The level of malnutrition risk correlates with sarcopenia, disease activity and severity and oral and global health-related quality of life in systemic sclerosis patients. In: *WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. ; 2018:S515.
 169. Rincón I, Alak M, Alsina G, Quevedo P, Rivero M, Duarte D. Sarcopenia in Systemic Sclerosis. In: *ACR/ARP Annual Meeting*. ; 2019.
 170. Efremova A, Nikitinskaya O, Toroptsova N, Dobrovolskaya O, Demin N. Body composition and frequency of sarcopenia in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):673.2-674. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.970
 171. Rosato E, Gigante A, Iacolare A, Villa A, Gasperini ML, Muscaritoli M. Reduction of fat free mass index and phase angle is a risk factor for development digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3693-3700. doi:10.1007/s10067-020-05141-0
 172. Paolino S, Gotelli E, Goegan F, et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):255-264. doi:10.1007/s40618-020-01234-4
 173. Sari A, Esmé M, Aycicek GS, et al. Evaluating skeletal muscle mass with ultrasound in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2021;84:110999. doi:10.1016/j.nut.2020.110999
 174. Rosato E, Gigante A, Pellicano C, et al. Symptoms related to gastrointestinal tract involvement and low muscularity in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1687-1696. doi:10.1007/s10067-022-06059-5
 175. Kalin R, Righi A, Del Rosso A, et al. Activin, a grape seed-derived proanthocyanidin extract, reduces plasma levels of oxidative stress and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin) in systemic sclerosis. *Free Radic Res*. 2002;36(8):819-825.
 176. Takagi K, Kawaguchi Y, Kawamoto M, et al. Activation of the Activin A-ALK-Smad

- pathway in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2011;36(3-4):181-188.
doi:10.1016/j.jaut.2010.09.004
177. Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, Lunardi C. In systemic sclerosis, a unique long non coding RNA regulates genes and pathways involved in the three main features of the disease (Vasculopathy, fibrosis and autoimmunity) and in carcinogenesis. *J Clin Med.* 2019;8(3):1-20. doi:10.3390/jcm8030320
178. Ly TD, Plümers R, Fischer B, et al. Activin a-mediated regulation of xt-i in human skin fibroblasts. *Biomolecules.* 2020;10(4):1-17. doi:10.3390/biom10040609
179. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *Ejifcc.* 2009;19(4):203-211.

7. ARTIGOS

Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis

(Published in Plos One in January 22, 2021)

Vanessa Hax*^{1,2}, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo², Leonardo Peterson dos Santos², Mirian Farinon², Marianne Schrader de Oliveira², Guilherme Levi Três², Andrese Aline Gasparin^{1,2}, Nicole Pamplona Bueno de Andrade^{1,2}, Markus Bredemeier³, Ricardo Machado Xavier^{1,2}, Rafael Mendonça da Silva Chakr^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

²Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

³Division of Rheumatology, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

* Corresponding author:

E-mail: vanessahax@gmail.com (VH)

All authors contributed equally to this work.

Abstract

Introduction: In view of the method of diagnosing sarcopenia being complex and considered to be difficult to introduce into routine practice, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) recommends the use of the SARC-F questionnaire as a way to introduce assessment and treatment of sarcopenia into clinical practice. Only recently, some studies have turned their attention to the presence of sarcopenia in systemic sclerosis (SSc). There is no data about performance of SARC-F and other screening tests for sarcopenia in this population.

Objective: To compare the accuracy of SARC-F, SARC-CalF, SARC-F+EBM, and Ishii test as screening tools for sarcopenia in patients with SSc.

Methods: Cross-sectional study of 94 patients with SSc assessed by clinical and physical evaluation. Sarcopenia was defined according to the revised 2019 EWGSOP diagnostic criteria (EWGSOP2) with assessments of dual-energy X-ray absorptiometry, handgrip strength, and short physical performance battery (SPPB). As case finding tools, SARC-F, SARC-CalF, SARC-F+EBM and Ishii test were applied, including data on calf circumference, body mass index, limitations in strength, walking ability, rising from a chair, stair climbing, and self reported number of falls in the last year. The screening tests were evaluated through receiver operating characteristic (ROC) curves. Standard measures of diagnostic accuracy were computed using the EWGSOP2 criteria as the gold standard for diagnosis of sarcopenia.

Results: Sarcopenia was identified in 15 (15.9%) patients with SSc by the EWGSOP2 criteria. Area under the ROC curve of SARC-F screening for sarcopenia was 0.588 (95% confidence interval (CI) 0.420-0.756, $p=0.283$). The results of sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (+LR), negative likelihood ratio (-LR) and diagnostic *Odds Ratio* (DOR) with the EWGSOP2 criteria as the gold standard were 40.0% (95% CI, 19.8-64.2), 81.0% (95% CI, 71.0-88.1), 2.11 (95% CI, 0.98-4.55), 0.74 (95% CI, 0.48-1.13) and 2.84 (95% CI, 0.88-9.22), respectively. SARC-CalF and SARC-F+EBM showed better sensitivity (53.3%, 95% CI 30.1-75.2 and 60.0%, 95% CI 35.7-80.2, respectively) and specificity (84.8%, 95% CI 75.3-91.1 and 86.1%, 95% CI 76.8-92.0, respectively) compared with SARC-F. The best sensitivity was obtained with the Ishii test (86.7%, 95% CI 62.1-96.3), at the expense of a small loss of specificity (73.4%, 95% CI 62.7-81.9). Comparing the ROC curves, SARC-F performed worse than SARC-CalF, SARC-F+EBM and Ishii test as a sarcopenia screening tool in this population (AUCs 0.588 vs. 0.718, 0.832, and 0.862, respectively). Direct comparisons between tests revealed differences only between SARC-F and Ishii test for sensitivity ($p=0.013$) and AUC ($p=0.031$).

Conclusion: SARC-CalF, SARC-F+EBM, and Ishii test performed better than SARC-F alone as screening tools for sarcopenia in patients with SSc. Considering diagnostic accuracy and feasibility aspects, SARC-F+EBM seems to be the most suitable screening tool to be adopted in routine care of patients with SSc.

Keywords: Sarcopenia, screening, SARC-F, SARC-CalF, SARC-F+EBM, Ishii screening test, systemic sclerosis, scleroderma.

Introduction

Sarcopenia was originally defined as age-related loss of muscle mass [1]. Recently, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) has updated the operational definition of sarcopenia as a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with adverse outcomes including physical disability and mortality [2]. In its 2019 revised definition, EWGSOP2 uses low muscle strength as the primary parameter of sarcopenia and the diagnosis is confirmed by the

presence of low muscle quantity or quality [2]. In view of the method of diagnosing sarcopenia being still complex and considered difficult to introduce into routine practice, the EWGSOP2 advises the use of the SARC-F questionnaire as a means of finding individuals with probable sarcopenia so as to carry out its assessment and provide treatment in clinical practice [2].

The SARC-F is a symptom score based on 5 self-reported questions concerning strength, ambulation, rising up from a chair, climbing up a set of stairs, and falls [3]. In longitudinal studies, it has been demonstrated to predict the adverse consequences associated with sarcopenia, such as physical disability, hospitalization, and mortality [4]. Despite SARC-F being easy to conduct, inexpensive, and validated in different populations [5-9], its sensitivity is relatively low, as confirmed in a recent meta-analysis [10]. To overcome this limitation, some authors have combined use of the SARC-F with other features in order to optimize the diagnostic properties of this screening tool (SARC-Calf combining calf circumference [7] and SARC-F+EBM adding age and body mass [5]). In the same way, Ishii test was devised so as to estimate the probability of sarcopenia by using a score based on three variables - age, grip strength, and calf circumference [11].

Systemic sclerosis (SSc) is a rare multisystem autoimmune disease characterized by widespread vasculopathy and progressive fibrosis of the skin and other internal organs such as lungs, gastrointestinal tract, and kidneys [12]. As a systemic inflammatory condition, prominently affecting patients' physical function and nutrition, SSc may be considered a major risk factor for sarcopenia [13-17]. According to different definitions, sarcopenia has been diagnosed in nearly 20% of patients with SSc [14,15,18], which is similar to other rheumatic diseases, such as psoriatic arthritis (20%), rheumatoid arthritis (20.8%), and ankylosing spondylitis (22.7%) [19].

Considering that patients with SSc are particularly prone to develop severe clinical complications associated with comorbid sarcopenia, such as physical function decline and death, and that there are several case-finding instruments available not yet validated for SSc, we aimed to compare the sensitivity of SARC-F, SARC-Calf, SARC-F+EBM, and Ishii test as screening tools for sarcopenia in patients with SSc. In addition, we aimed to estimate the other standard measures of diagnostic accuracy and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curves as the measurements to describe the accuracy of each screening test.

Methods

Patients and study design

A total of 142 consecutive patients with SSc were evaluated between March and December 2019, in a cross-sectional study carried out on a convenience sample of patients diagnosed with SSc followed up at a public university hospital. For an expected prevalence of sarcopenia of 20% in a sample of 94 patients

with SSc, we could estimate a power greater than 80% to find a sensitivity ranging from 50% to 85% [8,11,20]. Additionally, a *post hoc* calculation retrieved a power of 99% for sensitivity and 54% for specificity. A study flowchart is presented in Supplementary Figure 1.

All patients were Brazilian and the vast majority inhabitants of the urban area of Porto Alegre, RS. A standardized and comprehensive research questionnaire was applied to each participant by the same researcher (VH). Disease duration was defined as time from the first non-Raynaud's symptom. Disease subtype was classified as follows: diffuse cutaneous SSc (involving trunk and acral skin), limited cutaneous SSc (restricted to extremities and/or face), or sine scleroderma [12]. The severity of skin disease was evaluated by using the modified Rodnan skin score [21]. Patients also completed the SARC-F questionnaire and data about calf circumference, body mass index, and handgrip strength were collected. Inclusion criterion was the fulfillment of either one of the two mostly used classification criteria for SSc: the ACR/EULAR 2013 classification criteria for SSc [22] and the LeRoy/Medsgger 2001 classification criteria for early SSc [23]. Out of the 94 participants, 2 were classified as early SSc patients according to LeRoy/Medsgger criteria and 92 were classified as SSc patients according to ACR/EULAR 2013 criteria. Exclusion criteria were: (1) the presence of any overlapping systemic autoimmune disease, (2) severe renal disease, defined as a glomerular filtration rate less than 30ml/min/1.73m², (3) any liver disease, defined as an elevation of aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase above three times the upper limit of normal, (4) any chronic infection (e.g., hepatitis C virus, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus), (5) severe chronic obstructive pulmonary disease, defined as forced expiratory volume in one second less than 50% of the predicted value, (6) any concomitant malignancy, and (7) any inflammatory myopathy, defined as previous history of myopathy and/or an elevation of creatine phosphokinase (CPK) or aldolase above 1.5 times the upper limit of normal. This study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki, all patients signed written informed consent and this research protocol was approved by the institutional Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Brazil (CAAE 06473019.0.0000.5327).

Measurements

Body mass was measured with a calibrated digital scale, with participants standing barefoot and wearing light clothes. Body height was measured with a standard fixed stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) per height (m²). Maximal calf circumference was measured as the widest circumference of the right calf with the legs relaxed and feet 20 cm apart from each other with an inextensible tape measure, according to the methods previously described [24]. An anthropometric scale with a resolution of 100 g (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brazil), a 1 mm precision stadiometer, and a 1 mm precision measuring tape were used for these measurements.

Handgrip strength was measured using a handheld dynamometer (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer, Preston, USA) according to the methods proposed by Roberts *et al* [25]. Patients had to squeeze the device as hard as they could three times in each hand in an alternating manner, and the maximum strength was defined as the highest of the 6 values. Cut-off points to define low strength were <27 kg for men and <16 kg for women according to the EWGSOP2 [2].

The Short Physical Performance Battery (SPPB) was applied to evaluate physical performance [26]. It consists of three separate tests: balance, 4 m gait speed and chair stand test. In the balance test, the patient holds his balance for 10 seconds in three standing positions with eyes open: feet side by side, feet in semi-tandem stance, and feet in tandem stance. Only one attempt was permitted for each stance. In the gait speed test, patients walk a 4-m marked course at their usual walking pace, with the examiner timing their walk with a stopwatch. Two attempts were allowed on this test, with the fastest recorded time being used for the overall score. The chair stand test examines the ability to rise from a sitting to a standing position from an armless chair, with the arms folded across the chest. In the final part of the SPPB, a series of five consecutive chair stands, which should be performed as quickly as possible. The examiner times the patient's performance with a stopwatch, counting aloud the number of stands completed. A score between 0 and 4 was assigned for each component, reaching a maximum of 12 points. According to the EWGSOP2, $SPPB \leq 8$ defines low physical performance [2].

Body composition was measured by whole-body dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar Prodigy Primo, GE Medical Systems, UK). Patients were wearing only underwear and were asked to remove all metal accessories and jewelry before measurements, which were taken in the morning. After that, patients were aligned in the center of the densitometer table with the feet positioned together and with the hands positioned with palms flat against the densitometer table (for larger subjects who do not fit within the constraints of the scanning field, hands were placed laterally against the hips). Only one patient had knee prosthesis. Following the EWGSOP2 consensus recommendations to use lean soft tissue assessed by DXA to infer muscle mass quantity [2], the appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) was calculated as appendicular skeletal muscle mass (the sum of the muscle mass in both arms and legs) divided by height squared. Considering the cut-off points recommended by the EWGSOP2, men with an ASMI below 7.0 kg/m² and women below 5.5 kg/m² were defined as presenting low muscle quantity [2].

Assessment of sarcopenia (EWGSOP2)

Sarcopenia was defined according to the 2019 revised EWGSOP2 criteria [2]. This definition uses low muscle strength (determined by handgrip strength) as the primary parameter of sarcopenia and the diagnosis is confirmed by the presence of low muscle mass (determined by DXA). In the presence of low

muscle strength, low muscle quantity and low physical performance (determined by SPPB), sarcopenia is considered severe.

Sarcopenia screening tools

We used the SARC-F, SARC-CalF, SARC-F+EBM, and Ishii screening test to estimate the presence of sarcopenia. The standard SARC-F is composed of 5 items questioning the strength, assistance in walking, rise from a chair, climb stairs, and self reported number of falls in the last year (each one scored between 0 and 2) [3]. The score ranges from 0–10 and, in the original study, a score equal to or greater than 4 was predictive of sarcopenia and poor outcomes [3]. The original SARC-F questionnaire was already translated to Portuguese and validated as a sarcopenia screening tool in Brazil with the optimal cut-off point equal to or greater than 6 [7]. In the current study, we applied this validated version; however, due to the lack of cut-offs standardization, we performed separate analyses and chose the value with a better performance in our specific sample which was equal to or greater than 4 (Supplementary material).

The SARC-CalF is composed of 6 items: the standard SARC-F (5 items: strength, walking ability, rising from a chair, stair climbing, and self reported number of falls in the last year) and a sixth additional item (maximal calf circumference) [7]. Calf circumference is measured through scoring: zero representing the absence of low muscle mass (>34 cm for men and >33 cm for women) and 10 for presence (≤ 34 cm for men and ≤ 33 cm for women). The score ranges from 0–20. For the SARC-CalF, a total score of ≥ 11 indicates positive screening for sarcopenia [7].

The SARC-F+EBM is a score that combines SARC-F with data about age and BMI [5]. For age, patients with < 75 years of age scored zero point, whereas ≥ 75 years of age scored 10 points. For BMI, patients not being underweight (>21 kg/m²) scored zero point, whereas underweight (≤ 21 kg/m²) patients scored 10 points. The score ranges from 0–30. For the SARC-F+EBM, a total score of ≥ 12 indicates positive screening for sarcopenia [5].

The Ishii screening test calculates the probability of sarcopenia based on three selected variables: age, grip strength and calf circumference [11]. The formula to calculate the score is as follows: score in men = $0.62 (\text{age} - 64) - 3.09 (\text{grip strength} - 50) - 4.64 (\text{calf circumference} - 42)$, score in women = $0.80 (\text{age} - 64) - 5.09 (\text{grip strength} - 34) - 3.28 (\text{calf circumference} - 42)$. Alternatively, this score could be easily obtained from the values of the three variables combined on a simple score chart in each sex. For the Ishii test, a total score of ≥ 105 in men and ≥ 120 in women is suggestive of sarcopenia [11].

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using the Statistical Package for the Social Sciences version 23.0 (SPSS Statistics; IBM, Armonk, NY) and MedCalc Statistical Software version 16.8.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Variables with a normal distribution were presented as mean and standard deviation (SD), and non-normal quantitative variables were presented as the median and interquartile range (IQR). Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (+LR), negative likelihood ratio (-LR), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and diagnostic *Odds Ratio* (DOR) were computed by using the EWGSOP2 criteria as the gold standard for diagnosis of sarcopenia. The diagnostic accuracy of the SARC-F, SARC-CalF, SAR-F+EBM, and Ishii screening tests were calculated so as to identify sarcopenia. The overall accuracy of screening tests was evaluated by ROC curves. The area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (CI) were calculated for all tests and Youden's J statistics was used to compare the performance of SARC-F with different cut-off values. An AUC greater than 0.9 has high accuracy, whereas 0.7 and 0.9 indicate moderate accuracy, 0.5 and 0.7 low accuracy, and 0.5 a chance result¹⁷⁹. To compare sensitivity, specificity, +LR, -LR, PPV, NPV, and AUC of the screening tests, we used one-way ANOVA with Tukey HSD ("Honestly Significant Difference") *post-hoc* test to indicate which groups were significantly different from others. There were no missing values of any variable in the entire analytic sample. All statistical tests were 2-sided. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Out of 142 patients evaluated initially, 37 were excluded for not meeting inclusion criteria. Of these 105 patients, 11 patients refused to participate, remaining a total of 94 patients diagnosed with SSc (7 men and 87 women). The mean age mean age of the total sample was 60.5±10.3 years (range 33-79 years of age). Table 1 shows the clinical characteristics of patients with SSc stratified by sex.

Table 1. Clinical characteristics of patients with SSc, stratified by sex. Data are presented as number (percentage) of patients, except when indicated otherwise.

| Characteristics | Women (n=87) | Men (n=7) |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|
| Age (years) ^a | 60.8 ±10.2 | 56 (23) |
| Caucasian | 71 (81.6) | 6 (85.7) |
| Smoking status | | |
| Never | 48 (55.1) | 2 (28.6) |
| Previous | 31 (35.6) | 4 (57.1) |
| Current | 8 (9.2) | 1 (14.3) |
| Diffuse skin involvement | 17 (20) | 3 (42.9) |
| Rodnan Skin Score ^a | 4 (8) | 11 (9) |
| Disease duration ^a | 12.8 (12.3) | 9.1 (12.6) |
| Anthropometric measures ^a | | |
| Weight (kg) | 64.8 ±11.7 | 70.6 (6.8) |
| Height (cm) | 158 ±6.2 | 174 (6) |
| BMI (kg/m ²) | 25.9 ±4.7 | 22.3 (6.7) |

| | | |
|---|-----------|-------------|
| Calf circumference (cm) | 35.8 ±3.7 | 35.2 (5.5) |
| Years of formal education | | |
| <2 years | 38 (43.7) | 3 (42.9) |
| 2-10 years | 19 (21.8) | 4 (57.1) |
| >10 years | 30 (34.5) | 0 (0) |
| Handgrip strength (kg) ^a | 18 (13) | 26 (9) |
| SPPB ^b (points) ^a | 10 (2) | 10 (1) |
| Gait speed (m/s) ^a | 1.09±0.33 | 1.07 (0.24) |
| ASMI (kg/m ²) ^a | 6.4 ±0.8 | 7.6 (1.2) |

^aData are presented as mean ±standard deviation or median (interquartile range).

^b SPPB: 0-12 points being the score range.

Abbreviations: ASMI: appendicular skeletal muscle mass index; BMI: body mass Index; SPPB: short physical performance battery; SSc: systemic sclerosis.

Sarcopenia was identified in 15 patients with SSc (15.9%) by the EWGSOP2 criteria (Figure 1) and severe sarcopenia in 5 patients (5.3%). Average (SD) scores for screening tools were: SARC-F 2.56 (1.84), SARC-CaIF 5.12 (4.96), SARC-F+EBM 5.01 (5.12), Ishii test 96.31 (37.75).

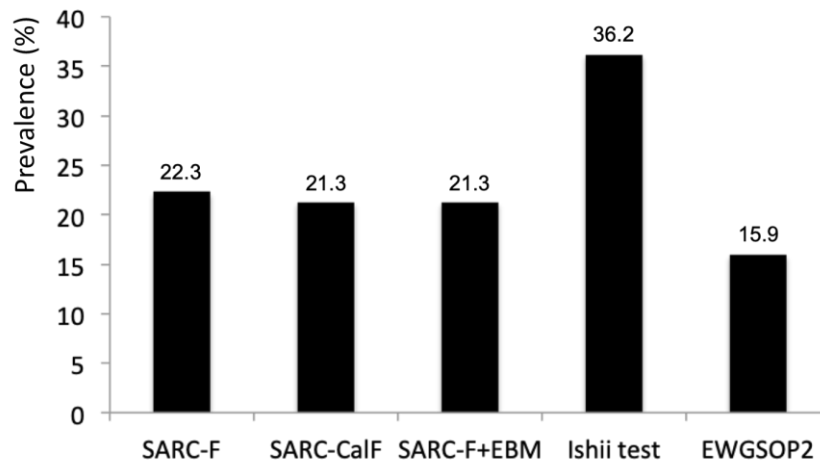


Figure 1. Prevalence of sarcopenia according to each screening tool and diagnostic gold standard (EWGSOP2).

Concerning the ability to evaluate sarcopenia, the ROC curves of the four screening tests against the EWGSOP2 definition of sarcopenia are shown in Figure 2.

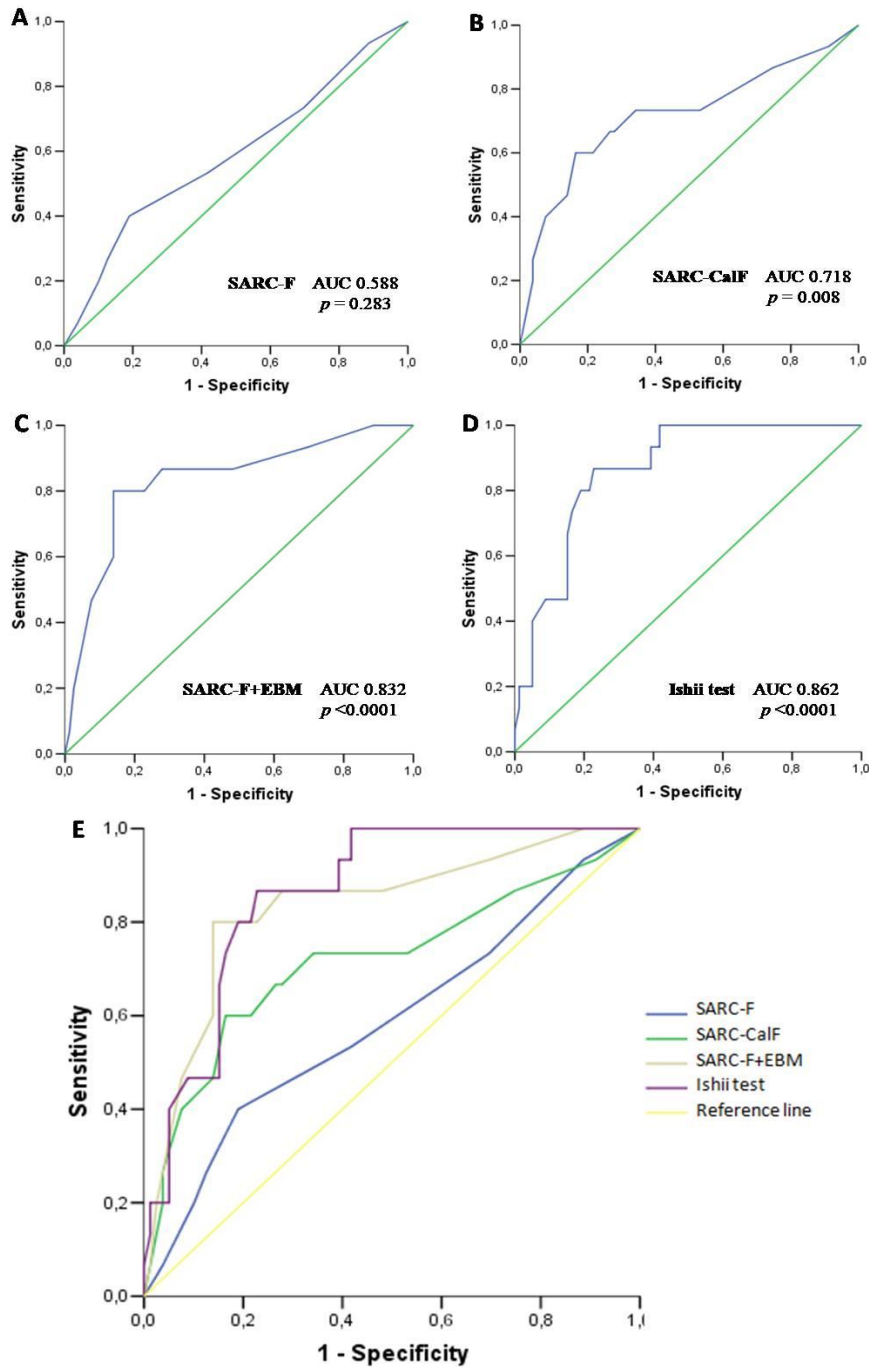


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of four sarcopenia screening tests in relation to sarcopenia defined according to EWGSOP2 criteria: SARC-F (A), SARC-CalF (B), SARC-F + EBM (C) and Ishii screening test (D). Comparison of ROC curves between the SARC-F, SARC-CalF, SARC-F + EBM and Ishii's scores for the sarcopenia screening (E).

Table 2 presents the results of sensitivity/specificity analysis and AUC of these tests in the whole study population by using EWGSOP2 diagnostic criteria as the reference standard. The raw data of each tool vs. the gold standard diagnostic results were provided in 2x2 tables as supplementary

material. Area under the ROC curve of SARC-F screening for sarcopenia was 0.588 (95% CI 0.420-0.756, $p=0.283$). The SARC-F results of sensitivity, specificity, +LR, -LR, and DOR with the EWGSOP2 criteria as the gold standard were 40.0% [95% CI, 19.8-64.2], 81.0% (95% CI, 71.0-88.1), 2.11 (95% CI, 0.98-4.55), 0.74 (95% CI, 0.48-1.13) and 2.84 (95% CI, 0.88-9.22), respectively. The optimal cut-off point of SARC-F in our sample was ≥ 4 (Youden index: 0.21), the same cut-off point recommended in the literature [3,10]. Only 6 (40%) out of the 15 participants with sarcopenia were identified by the SARC-F questionnaire in our population. However, the SARC-F properly identified 4 out of 5 patients who had severe sarcopenia.

Table 2. Test characteristics and receiver operating curve (ROC) models for the screening tests for identifying sarcopenia (EWGSOP2).

| Screening test | Sensitivity* [†] | Specificity* | Positive predictive value* | Negative predictive value* | Positive likelihood ratio | Negative likelihood ratio | AUC [†] |
|----------------|---------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| SARC-F | 40.0 (19.8-64.2) | 81.1 (71.0-88.1) | 28.6 (15.6-46.3) | 87.7 (82.3-91.6) | 2.11 (0.98-4.55) | 0.74 (0.48-1.13) | 0.588 (0.420-0.756) |
| SARC-CalF | 53.3 (30.1-75.2) | 84.8 (75.3-91.1) | 40.0 (24.8-57.4) | 90.5 (84.7-94.3) | 3.51 (1.74-7.09) | 0.55 (0.32-0.95) | 0.718 (0.553-0.882) |
| SARC-F+EBM | 60.0 (35.7-80.2) | 86.1 (76.7-92.0) | 45.0 (29.2-61.9) | 91.9 (85.8-95.5) | 4.31 (2.17-8.56) | 0.46 (0.25-0.87) | 0.832 (0.713-0.952) |
| Ishii test | 86.7 (62.1-96.3) | 73.4 (62.8-81.9) | 38.2 (28.9-48.4) | 96.7 (88.8-99.1) | 3.26 (2.15-4.95) | 0.18 (0.05-0.66) | 0.862 (0.781-0.944) |

* Values are % (95% confidence interval).

[†] $p < 0.050$ by one-way ANOVA among SARC-F, SARC-CalF, SARC-F+EBM and Ishii test.

Abbreviators: AUC: area under the curve; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People.

As summarized in Table 2, the magnitude of the sensitivity could vary widely: from 40% for the SARC-F alone to 86.7% for the Ishii screening test. SARC-CalF showed better sensitivity (53.3%, 95% CI 30.1-75.2) and better specificity (84.8%, 95% CI 75.3-91.1) compared with SARC-F. The same occurred with the SARC-F + EBM, that presented better sensitivity (60.0%, 95% CI 35.7-80.2) and also a slightly better specificity (86.1%, 95% CI 76.8-92.0) than SARC-F alone and SARC-CalF. The best sensitivity (86.7%, 95% CI 62.1-96.3) and the best NPV (96.7%, 95% CI 88.8-99.1) were obtained with the screening test of Ishii *et al*, at the expense of a relatively small loss of specificity (73.4%, 95% CI 62.7-81.9). In contrast, the most specific tool was the SARC-F+EBM (86.1%, 95% CI 76.8-92.0), which also presented de highest +LR(4.31, 95% CI 2.17-8.56) and PPV (45%, 95% CI 29.2-61.9).

Comparing the aforementioned ROC curves (Figure2), SARC-F performed worse than the SARC-CalF, SARC-F+EBM and Ishii test as a sarcopenia screening tool (AUCs 0.588 vs. 0.718, 0.832, and 0.862, respectively).

Additionally, when all tests were evaluated together, there were no differences among screening tests for specificity ($p=0.156$), PPV ($p=0.473$), NPV ($p=0.077$), +LR ($p=0.639$) and -LR ($p=0.098$),

whereas sensitivity ($p=0.020$) and AUC ($p=0.026$) were statistically different. *Post-hoc* direct comparisons between tests revealed differences only between SARC-F and Ishii test for sensitivity ($p=0.013$) and AUC ($p=0.031$).

Discussion

An ideal screening test has to combine a reasonably high sensitivity to find cases in the tested population with a relative high specificity to reduce the number of false positives, avoiding unnecessary and expensive investigations [9,27]. Aligned with results of previous reports, our study demonstrated that SARC-F presents a poor sensitivity but a high specificity [3-5,7-9]. Also, in a recent meta-analysis including 7 studies (12,800 subjects), the pooled results of SARC-F sensitivity, specificity, and DOR with the EWGSOP first criteria as the gold standard were 21% (95% CI, 13-31), 90% (95% CI, 83-94), and 2.47 (95% CI, 1.64-3.74), respectively [10]. In our sample, 15.9% of patients with SSc had sarcopenia, according to the EWGSOP2 criteria (gold standard), and SARC-F sensitivity, specificity and DOR were 40% (95% CI, 19.8-64.2), 81% (95% CI, 71.0-88.1) and 2.84 (95% CI, 0.88-9.22), respectively. Even though our findings indicate a relatively greater sensitivity, it still lacks clinical utility as 60% of patients with sarcopenia will test negative on SARC-F. The highest sensitivity was from Ishii test, according to which 13.3% of patients with sarcopenia will test negative. A screening tool for sarcopenia presenting high sensitivity is important for prompt identification of patients at risk in clinical practice, allowing to start at the earliest diagnostic confirmation and preventive strategies [9].

On the other hand, the diagnostic accuracy of a screening tool also could be assessed using the AUC value. According to this approach, the observed performance of SARC-F as a screening tool for sarcopenia (AUC 0.588) is, therefore, considered insufficient, suggesting that SARC-F questionnaire is not an adequate tool for sarcopenia screening in patients with SSc. In our study, SARC-CalF, SARC-F+EBM, and Ishii test proved to be superior to SARC-F alone for sarcopenia screening, all of them presenting AUC greater than 0.7.

In practical terms, PPV indicates the probability of having sarcopenia when the test is positive and the NPV, the probability of not having sarcopenia when the test is negative. Generally, previous studies have indicated higher NPV than PPV for sarcopenia screening tools [4-8]. In our study, SARC-F presented the lowest PPV and NPV, and SARC-F+EBM the highest PPV and Ishii test the highest NPV.

In 2016, the (Brazilian) Portuguese-translated version of the SARC-F questionnaire was validated in a population-based study [7]. These authors also proposed to improve its efficacy by associating SARC-F to calf circumference, as an estimate of muscle mass [7]. The SARC-CalF significantly improved

SARC-F's screening performance (AUC 0.736 vs. 0.592, $p=0.027$), with a substantial increase in sensitivity (SARC-F 33% vs. SARC-CalF 66%) without compromising the remaining parameters [7]. In a recent meta-analysis, including 5 studies (1,127 participants), the pooled results of sensitivity, specificity, and AUC with the EWGSOP first criteria as the gold standard were 58% (95% CI 46-70), 87% (95% CI 84-90), and 0.860 (95% CI 0.83–0.89), respectively⁵⁶. In our study SARC-CalF also presented a significantly higher sensitivity, specificity and AUC compared to SARC-F alone in patients with SSc (53%, 84% and 0.718, respectively). Adopting a different approach, Kurita *et al* proposed to add “EBM” (“elderly” and “body mass” index information) to SARC-F in order to improve its diagnostic accuracy in patients with musculoskeletal disease [5]. Using the EWGSOP2 criteria as the reference standard, SARC-F+EBM presented higher sensitivity (84.2% vs. 47.4%) and AUC (0.876 vs. 0.558) than SARC-F alone. Thus, the authors suggested that SARC-F+EBM may be a better approach to finding cases of sarcopenia in patients with musculoskeletal disease [5]. In our study, SARC-F+EBM also presented significantly higher sensitivity and AUC than SARC-F in patients with SSc (60% and 0.832, respectively) and also the best specificity, +LR and PPV among the other tests evaluated (86%, 4.31, and 45%, respectively). In the original validation study of SARC-F+EBM, patients were selected after referral for spinal surgery or knee or hip replacement therapy and osteoarthritis was the most common diagnosis [5]. Even though SSc patients may present associated osteoarthritis, in the present study severe functional limitation due to osteoarthritis was not frequent. Considering the specific clinical features of SSc that may contribute to sarcopenia, such as skin thickening and interstitial lung disease, we understand that the best performance of SARC-F+EBM in our study is not predominantly due to similarities with the original study's population.

Aware of these SARC-F's limitations, EWGSOP2 consensus mentions that clinicians may prefer a more formal case-finding tool to be used in populations where sarcopenia is likely [2,9], suggesting the Ishii screening test as an option in this setting [11]. Applying this method, the probability of sarcopenia could be easily obtained from a score chart in each sex, combining three variables - age, grip strength, and calf circumference [11]. When the sum of sensitivity and specificity was maximized, sensitivity, specificity, and AUC for sarcopenia were 85%, 88%, and 0.939 for men, and 75%, 92%, and 0.909 for women, respectively. In our sample, the Ishii test also presented the best sensitivity (87%), NPV (96.7%) and –LR (0.182), at the expense of a small decrease in specificity (73%).

An important aspect to be considered is the choice of the cut-off values for sarcopenia definition. According to the EWGSOP2 consensus, reference values were provided to increase harmonization of sarcopenia studies [2]. In a previous regional study, Barbosa-Silva *et al* used a different cut-off for ASMI, since the value recommended by EWGSOP2 consensus was not able to identify low muscle mass within their sample [28]. In contrast to the study by Barbosa-Silva *et al*, the present study, using EWGSOP2

consensus reference values, identified a prevalence of sarcopenia similar to those reported in previous studies of SSc patients [13-18]. Therefore, instead of using the adapted cut-off values, we chose to report our findings using the reference values recommended by EWGSOP2.

To the best of our knowledge, the present study was the first attempt to evaluate the diagnostic accuracy of the SARC-F questionnaire in a sample of patients diagnosed with SSc. As previously described, our results confirmed the low sensitivity of SARC-F [10] and the better diagnostic accuracy of other tests compared to SARC-F [5-7,11,29-34], but in a different population with a high reported prevalence of sarcopenia. Therefore, we understand that the SARC-F+EBM combines the best set of diagnostic properties with the easiest application into clinical practice since it does not depend on the handgrip strength as Ishii test (dynamometers are widely available in research centers, but hardly ever present in doctors' offices). In the context of personalized medicine, the proper choice of a screening strategy using easily applicable tools could provide relevant diagnostic information about sarcopenia in patients with SSc.

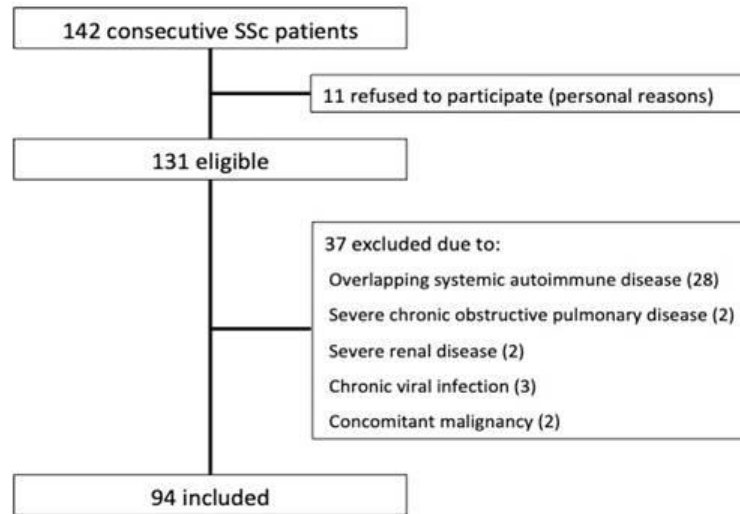
Our study should be interpreted within its limitations. The sample size may not be large enough to detect some differences in accuracy of the screening tests in some subgroups of patients, especially among men (only 7 patients) and non-Caucasian (only 17 patients). Also, a limited sample size could be the reason why there was no difference for most diagnostic measures among the tests, as only sensitivity and AUC were different between SARC-F and Ishii test. In addition, due to our cross-sectional design it was not possible to address the direct impact of a positive screening test in disability, hospitalizations and mortality, as previously shown in other studies [4,35,36]. Moreover, our comprehensive exclusion criteria could potentially cause selection bias and limit our findings' external validity. Finally, considering the clinical features of our sample that may interfere on sarcopenia measures, such as skin thickening, joint disease, interstitial lung disease and pulmonary hypertension, we acknowledge the limitations of using previously validated tools on a different population and encourage the development of specific tests for SSc patients.

Conclusion

In view of sensitivity, PPV, +LR, -LR, DOR and AUC, SARC-CalF, SARC-F+EBM, and Ishii test performed better than SARC-F alone as screening tools for sarcopenia in patients with SSc diagnosed by EWGSOP2 criteria. Only specificity and NPV were greater in SARC-F. Considering diagnostic accuracy and feasibility aspects, SARC-F+EBM seems to be the most suitable screening tool to be adopted in routine care of patients with SSc. These findings need validation in larger samples and different settings, preferably in a longitudinal design to assess the prognostic properties of each screening test.

Supplementary material

Supplementary figure 1. Study flowchart.



Supplementary Figure 1. Study flowchart
SSc: systemic sclerosis

Supplementary Information.

SARC-F – Youden Index:

A SARC-F score equal to or greater than 4 performed better in our population than a cut-off of 6: Youden index 0.21 vs. 0.10, and AUC 0.588 vs. 0.549, respectively

Raw data of each tool:

The raw data of each tool vs. the gold standard diagnostic results were provided in 2x2 tables.

SARC-F ≥ 4

| | Presence of sarcopenia | Absence of sarcopenia | Total |
|-----------------|------------------------|-----------------------|-------|
| SARC-F ≥ 4 | 6 | 15 | 21 |
| SARC-F < 4 | 9 | 64 | 73 |
| Total | 15 | 79 | 94 |

SARC-F ≥ 6

| | Presence of sarcopenia | Absence of sarcopenia | Total |
|--|------------------------|-----------------------|-------|
|--|------------------------|-----------------------|-------|

| | | | |
|-----------------|----|----|----|
| SARC-F \geq 6 | 12 | 71 | 83 |
| SARC-F < 6 | 3 | 8 | 11 |
| Total | 15 | 79 | 94 |

Sensitivity 80.00% (51.91% to 95.67%)
 Specificity 10.13% (4.47% to 18.98%)
 Positive Likelihood Ratio 0.89 (0.68 to 1.16)
 Negative Likelihood Ratio 1.97 (0.59 to 6.60)
 Disease prevalence 15.96% (9.22% to 24.95%)
 Positive Predictive Value 14.46% (11.49% to 18.03%)
 Negative Predictive Value 72.73% (44.38% to 89.91%)
 AUC 0.549 (0.383-0.716)

SARC-CalF

| | Presence of sarcopenia | Absence of sarcopenia | Total |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| SARC-CalF \geq 11 | 8 | 12 | 20 |
| SARC-CalF < 11 | 7 | 67 | 74 |
| Total | 15 | 79 | 94 |

SARC-F+EBM

| | Presence of sarcopenia | Absence of sarcopenia | Total |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| SARC-F+EBM \geq 12 | 9 | 11 | 20 |
| SARC-F+EBM < 12 | 6 | 68 | 74 |
| Total | 15 | 79 | 94 |

Ishii screening test

| | Presence of sarcopenia | Absence of sarcopenia | Total |
|--|------------------------|-----------------------|-------|
| Ishii \geq 105 in men and \geq 120 in women | 13 | 21 | 34 |
| Ishii <105 in men and <120 in women | 2 | 58 | 60 |
| Total | 15 | 79 | 94 |

References:

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
3. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531–2.
4. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28–36.
5. Kurita N, Wakita T, Kamitani T, Wada O, Mizuno K. SARC-F Validation and SARC-F+EBM Derivation in Musculoskeletal Disease: The SPSS-OK Study. *J Nutr Heal Aging*. 2019;23(8):732–8.
6. Mo Y, Dong X, Wang X. Screening Accuracy of SARC-F Combined With Calf Circumference for Sarcopenia in Older Adults: A Diagnostic Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;2018:1–2.
7. Barbosa-Silva TG, Menezes AMB, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1136–41.
8. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):898–903.
9. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin Epidemiol*. 2018;10:71–82.
10. Ida S, Kaneko R, Murata K. SARC-F for Screening of Sarcopenia Among Older Adults: A Meta-analysis of Screening Test Accuracy. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(8):685–9.
11. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(SUPPL.1):93–101.
12. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202–5.
13. Corallo C, Fioravanti A, Tenti S, Pecetti G, Nuti R, Giordano N. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatol Int*. 2019;39(10):1767–75.
14. Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, Bertoldo E, Vantaggiato E, Viapiana O, et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):987–97.
15. Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgerit F, et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018;55–56:51–5.
16. Marighela TF, Genaro PDS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1037–44.

17. Doerfler B, Allen TS, Southwood C, Brenner D, Hirano I, Sheean P. Medical Nutrition Therapy for Patients With Advanced Systemic Sclerosis (MNT PASS): A pilot intervention study. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):678–84.
18. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam Sw, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(16), 5678.
19. Barone M, Viggiani M, Anelli M, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med.* 2018;7(12):504.
20. Bujang MA, Adnan TH. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(10):YE01–6.
21. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
22. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.
23. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. Vol. 28, *Journal of Rheumatology.* 2001. p. 1573–6.
24. Lohman T, Roche A, Martonel R. Anthropometrics standartization reference manual. 1988.
25. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423–9.
26. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994 Mar;49(2):M85-94.
27. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *Ejifcc.* 2009;19(4):203–11.
28. Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gonzalez MC, Menezes AMB. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: Results of the COMO VAI? study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:136-143.
29. Tang T, Wu L, Yang L, Jiang J, Hao Q, Dong B, et al. A sarcopenia screening test predicts mortality in hospitalized older adults. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–9.
30. Li M, Kong Y, Chen H, Chu A, Song G, Cui Y. Accuracy and prognostic ability of the SARC-F questionnaire and ishii's score in the screening of sarcopenia in geriatric inpatients. *Brazilian J Med Biol Res.* 2019;52(9):1–8.

31. Yang M, Hu X, Xie L, Zhang L, Zhou J, Lin J, et al. Screening Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: SARC-F vs SARC-F Combined With Calf Circumference (SARC-CalF). *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(3):277.e1-277.e8.
32. Yang M, Lu J, Jiang J, Zeng Y, Tang H. Comparison of four sarcopenia screening tools in nursing home residents. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(10):1481–9.
33. Bahat G, Oren MM, Yilmaz O, Kiliç C, Aydin K, Karan MA. Comparing SARC-F with SARC-CalF to screen sarcopenia in community living older adults. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(9):1034–8.
34. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170.
35. Cao L, Chen S, Zou C, Ding X, Gao L, Liao Z, et al. A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people. *J Nutr Heal Aging*. 2014;18(3):277–83.
36. Wu TY, Liaw CK, Chen FC, Kuo KL, Chie WC, Yang R Sen. Sarcopenia Screened With SARC-F Questionnaire Is Associated With Quality of Life and 4-Year Mortality. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1129–35.

Physical frailty in patients with systemic sclerosis

(Published in Seminars in Arthritis and Rheumatology in July 28, 2022)

Vanessa Hax^{1,2}, Julia Tessari¹, Emerson Pena², Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo², Leonardo Peterson dos Santos², Andrese Aline Gasparin^{1,2}, Markus Bredemeier⁴, Tayane Muniz Figuera⁴, Poli Mara Spritzer⁴, Ricardo Machado Xavier^{1,2}, Rafael Mendonça da Silva Chakr^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

²Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

³ Division of Rheumatology, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

⁴Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence to: Vanessa Hax. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos Street, 2350/645, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil. E-mail: vanessahax@gmail.com

Highlights

- Frailty is common in patients with SSc.
- In SSc, frailty is associated with disability, malnutrition and hospitalizations in the past year.
- FRAIL scale presented an excellent diagnostic accuracy and a high sensitivity in relation to physical frailty phenotype and seems to be feasible and practical to apply in clinical practice.

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease characterized by autoimmunity, vasculopathy and fibrosis of several organs, such as skin, lungs, and heart. During the disease course, patients with SSc are prone to accumulating multiple organ damage and increasing their vulnerability to adverse outcomes. This increased vulnerability to adverse outcomes when exposed to a stressor among people of the same age is known as frailty. One of the most used definitions of frailty is the physical frailty phenotype (PFP),

including 5 components: unintentional weight loss, exhaustion, muscle weakness, slow walking speed, and low physical activity. There is scarce data about frailty in patients with SSc.

Objectives: To determine the prevalence and clinical profile of PFP in a sample of patients with SSc. To investigate the diagnostic accuracy of the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight (FRAIL) scale, Edmonton frailty scale (EFS) and Short Physical Performance Battery (SPPB) using the PFP as the reference standard.

Methods: Cross-sectional study including 94 patients with SSc according to the 2013 ACR-EULAR classification criteria or the criteria suggested by Le Roy and Medsger for early disease. Gastrointestinal symptoms were assessed by the UCLA GIT 2.0 questionnaire, malnutrition was defined according to European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommendations, and physical performance was assessed by SPPB. PFP assessment was according to the original definition, except for physical activity domain, assessed with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). FRAIL scale and EFS were also applied to the same individuals. For diagnostic assessment of FRAIL, EFS and SPPB, we estimated the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), considering PFP as the reference standard and dichotomizing the results in frail vs. non-frail.

Results: According to PFP, 33 patients (35.1%) were considered frail and 53 patients (56.4%) pre-frail. According to FRAIL scale, 27 patients (28.7%) were considered frail and 53 patients (56.4%) pre-frail. According to EFS, 28 patients (29.7%) were classified as vulnerable and 15 (15.9%) as frail: mild in 8 (8.5%), moderate in 5 (5.3%) and severe in 2 (2.1%). According to SPPB, 19 patients (20.2%) were considered frail. The AUC against PFP was: 0.829 (95% CI 0.743-0.916) for FRAIL scale, 0.859 (95% CI 0.784-0.934) for EFS and 0.791 (95% CI 0.697-0.885) for SPPB. The PFP was associated with current use of glucocorticoids ($p=0.011$), UCLA GIT 2.0 score ($p=0.001$), HAQ ($p<0.0001$), patient and physician-assigned VAS ($p<0.0001$, both), malnutrition ($p=0.007$), hospitalizations in the past year ($p=0.008$) and dependence on BADL and IADL ($p=0.027$ and $p<0.0001$, respectively). The PFP was not associated with gender ($p=0.679$), age ($p=0.303$), disease duration ($p=0.504$), Rodnan skin score ($p=0.918$), diffuse subtype ($p=0.116$), polypharmacy ($p=0.845$) and sarcopenia ($p=0.328$).

Conclusion: Frailty is prevalent in patients with long-standing SSc and is associated with disability, limitations in daily activities and hospitalizations in the past year. Also, malnutrition and more severe gastrointestinal symptoms were more common in frail patients. Both FRAIL scale and EFS showed excellent diagnostic accuracy against PFP as the reference standard, however the FRAIL scale presents a higher sensitivity and seems to be more feasible and practical than EFS and SPPB in clinical practice.

Keywords: systemic sclerosis, frailty, physical phenotype of frailty, FRAIL, disability

Funding: This work was supported by the Research Incentive Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) and the Research Support Fund of Brazilian Society of Rheumatology.

Declarations of interest: none.

1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune disease of complex etiopathogenesis, characterized by widespread vasculopathy, autoantibodies, and development of progressive fibrosis of several organs, such as skin, lungs, and heart¹. Because it is a multisystemic and severe disease, patients with SSc might be expected to accumulate more deficits than do others of the same age, but not all patients will have the same vulnerability and prognosis². This may be explained in part by disease activity and degree of damage, but it is also influenced by the variable health status of people of the same age group². This increased vulnerability to adverse outcomes when exposed to a stressor among people of the same age is known as frailty³.

Frailty is a dynamic multidimensional medical syndrome with multiple causes and contributors that is characterized by diminished strength, endurance, and reduced physiologic function that increases an individual's vulnerability for developing dependency and/or death³. It is assumed that early intervention with frail persons may improve quality of life and reduce costs of care³. This understanding led to two different approaches to defining frailty syndrome. In 2001, Fried *et al* defined a specific physical frailty phenotype (PFP) consisting of 5 components that includes evidence of unintentional weight loss, exhaustion, muscle weakness, slow walking speed, and low physical activity⁴. On the other hand, in 2005, Rockwood *et al* postulated the Frailty Index (FI) that consists of adding the number of individual's deficits over time (i.e. disability, diseases, physical and cognitive impairments, psychosocial risk factors and geriatric syndromes), establishing a more multidimensional concept of frailty⁵. Both of these definitions are currently used to define a frail and a pre-frail state (a condition between frail and non-frail).

There are only four studies about frailty in patients with SSc. In 2014, some authors developed a FI with 44 items and applied it in 1372 patients of the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG)². In these patients, the risk of death increased with higher FI scores and with higher physician ratings of damage. These authors concluded that the FI was able to quantify overall health status in patients with SSc and predict mortality². In addition, the other three studies assessed frailty only in patients with interstitial lung disease (ILD) related to SSc in comparison to patients with ILD non-related to connective tissue diseases (CTD)⁶⁻⁸. Two of these, also using a FI, identified that about 55% of the patients with SSc-ILD were frail, similar to other patients with ILD^{6,7}. These authors concluded that frailty was very prevalent in

this population, suggesting that chronological age may underestimate the biological age in patients with ILD⁶. More recently, in 2019, a poster was presented evaluating the differences in the assessment of frailty in patients with SSc-ILD⁸. In this study, the prevalence of frailty varied according to the definition used and reaches 69% by PFP among 43 patients with SSc-ILD⁸. This is the only study to date evaluating the PFP in SSc, however only patients with ILD were included and no other clinical and prognostic factors related to SSc were assessed.

There is scarce data about frailty in patients with SSc^{2,6-8}. Therefore, the aim of this study was to determine the prevalence and clinical profiles of PFP in a sample of patients with SSc. In addition, we investigated the diagnostic accuracy of the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight (FRAIL) scale, Edmonton frail scale (EFS) and Short Physical Performance Battery (SPPB) with the PFP as the reference standard in this population.

2. **Methods**

1. *Patients and study design*

This was a cross-sectional study carried out between March and December 2019. Patients with SSc were consecutively included and assessed by a comprehensive clinical and physical evaluation. Patients also completed the FRAIL questionnaire and the Edmonton frailty scale and data about comorbidities, disability, and medications in use were collected. To be included, the patient was required to meet the 2013 ACR-EULAR classification criteria for SSc⁹ or the criteria suggested by Le Roy and Medsger for diagnosis of early forms of SSc¹⁰. Patients with overlapping syndromes, end-stage chronic renal failure, severe liver failure, severe chronic obstructive pulmonary disease, chronic infections and concomitant malignancy were excluded. All patients signed written informed consent and this research protocol was approved by the institutional ethics committee.

2. *Physical phenotype of frailty*

The PFP was evaluated according to the syndrome described and defined by Fried *et al*⁴. On the basis of these standardized criteria, the 5 components evaluated were:

1. Unintentional weight loss: report of a loss ≥ 4.5 kg or $\geq 5\%$ of body weight during the previous year.

2. Exhaustion: assessed by self-reported exhaustion, identified by two questions from the Brazilian version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)^{11,12}. When a patient stated that on three or more days of the week he felt he had to make much more effort to carry out his usual tasks and could not continue them, he received scores for exhaustion.

3. Weakness: mean of three measurements with a hydraulic dynamometer (JAMAR Hydraulic Hand Dynamometer, Preston, CT, USA) on each hand, adjusted for gender and body mass index (BMI). The cut-off points originally proposed by Fried *et al*⁴ were adopted.

4. Slowness: measured from the time, in seconds, taken to walk 4.6 m and adjusted for gender and height. The cut-off points originally proposed by Fried *et al*⁴ were adopted.

5. Low physical activity: measured through the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ) validated for the Brazilian elderly population^{13,14}. According to the recommendations of the American College of Sports Medicine and the American Heart Association, those who spent 150 minutes or more of weekly physical activity were considered active, and those ranging from zero to 149 minutes as inactive¹⁵. Considering the minimum recommendations for physical activity practice of ≥ 150 min/week or 75 min of vigorous activity multiplied by 2¹⁶, we defined <150 min/week as a cut-off point for the insufficient level of moderate to vigorous intensity physical activity.

Patients were classified according to the number of criteria they fulfill as follows: frail (3-5), pre-frail (1-2), and robust (0)⁴.

In relation to the original criteria for physical frailty proposed by Fried *et al*, we only used a different instrument to evaluate low physical activity: we opted to use the IPAQ instead of Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire used in the original study⁴. Despite this exception, we followed the same methodology used by Fried and colleagues to make the data comparable.

3. **Measurements**

Disability was assessed with the Katz and the Lawton scales, both validated for the Brazilian population. The Katz's scale was used to evaluate Basic Activities of Daily Living (BADL), including 6 domains: bathing, dressing, walking, feeding, toilet, and continence^{17,18}. We considered dependent on BADL the patients who were unable to perform one or more activities without help. The Lawton scale was used to assess Instrumental Activities of Daily Living (IADL), including ability to use the telephone, transportation, shopping, laundry, housekeeping, taking medications, handling finances, and preparing their food¹⁹. We considered dependent on IADL the patients who were unable to perform one or more activities without help.

Concerning falls we asked "Did you suffer any fall in the last six months?" and "How many times?". Concerning hospitalization, we asked "Have you been hospitalized in the last year?" and "How many times?".

Gastrointestinal symptoms were assessed by the UCLA GIT 2.0 questionnaire²⁰ and malnutrition was defined according to the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)²¹.

Sarcopenia was defined according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) diagnostic criteria updated in 2019 (EWGSOP2)²². This definition uses low muscle strength (determined by handgrip strength) as the primary parameter of sarcopenia and the diagnosis is confirmed by the presence of low muscle mass (determined by DXA), as previously published by our group²³.

The FRAIL scale consists of 5 simple questions about 5 components: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight²⁴. The score ranges from 0 to 5 and individuals were classified as robust (0 points), pre-frail (1-2), or frail (3-5). The original FRAIL scale was already translated to Portuguese and validated as a screening instrument for frailty in Brazil (FRAIL-BR)²⁵. A complete description of the FRAIL-BR scale items is provided in supplementary material.

The Edmonton Frail Scale (EFS) consists of nine domains that are included in the Comprehensive Geriatric Assessment and are considered to be determinants of frailty²⁶. Of these frailty domains, general health status and medication use are assessed with two questions while the other domains are assessed with a single question. The 'Timed Get Up and Go' test is used to evaluate the functional performance. The resulting score from 0–17 categorizes patients as not frail (0–4), vulnerable (5–6), mild frailty (7–8), moderate frailty (9–10), and severe frailty (11-17). The original Edmonton scale was already translated to Portuguese and validated in a Brazilian elderly sample²⁷. A complete description of the Edmonton scale items is provided in supplementary material.

The SPPB was performed according to literature standards²⁸. The patients performed three component tasks: assessment of standing balance, chair stands, and walking speed. The timed results were scored according to predefined cut-points, ranging from 0 (worst performance) to 4 (best performance). The total score ranges from 0 to 12²⁸.

Several simple rapid screening tests have been developed and validated in different populations and languages to allow physicians to rapidly recognize frail and pre-frail individuals²². We selected FRAIL and EFS because they were already translated to Portuguese and validated as screening instruments for frailty in elderly Brazilians^{25,27}. Also, we chose FRAIL because it is the most feasible screening tool in the literature and EFS because it is more comprehensive, considering also clinical and social issues very common in the SSc population, such as polypharmacy, familiar support and adherence to treatment. The SPPB was also assessed because this is commonly used in Rheumatology as a tool to evaluate physical performance in research and clinical practice. The differences among these instruments and the PFP were summarized in supplementary table 1.

4. *Statistical Analyses*

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 23.0 (SPSS Statistics; IBM, Armonk, NY) and MedCalc Statistical Software version 16.8.4 (MedCalc

Software, Ostend, Belgium). The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for the normality distribution analysis. The chi-square test was used to analyze categorical variables. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate differences between three groups: robust, pre-frail and frail according to PFP. All statistically significant variables in the univariate analyses were included in the multivariable model. After that, only variables with $p < 0.10$ were included in the final adjusted model. Standard measures of diagnostic accuracy were computed using the frailty phenotype as described by Fried *et al* as the gold standard for diagnosis of frailty and dichotomizing the results in frail vs. non-frail. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (+LR), negative likelihood ratio (-LR), positive predictive value (+PV), and negative predictive value (-PV) of the FRAIL, EFS and SPPB were calculated for identifying frailty. These scales were evaluated through receiver operating characteristic (ROC) curves with the aim to compare its overall accuracy. The area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (CI) were calculated. There were no missing values of any variable in the entire analytic sample. All statistical tests were 2-sided. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

1. Study population

We included 94 patients with SSc (7 men and 87 women), 21 (22.3%) with diffuse disease. The mean age was 60.5 ± 10.3 years (range 33-79 years) and the mean disease duration was 13.1 ± 8.2 years. Table 1 shows the clinical characteristics of patients with SSc stratified by PFP⁴. Patients with SSc and frailty had a greater prevalence of malnutrition, disability in BADL and IADL, and hospitalizations in the past year. Also, as expected, frail patients had lower hand grip strength and gait speed, and a poorer performance in SPPB. Sarcopenia has not been found in any robust patients. On the other hand, 21% of frail patients and 15% of pre-frail patients were also sarcopenic.

Table 1. Clinical characteristics of SSc patients stratified by physical frailty phenotype.

| Characteristics | Robust (n=8) | Pre-frail (n=53) | Frail (n=33) |
|--|-----------------|---------------------|-----------------|
| Age (years), mean (SD) | 55.6 (11.3) | 60.4 (11) | 61.8 (8.7) |
| Caucasian, n (%) | 6 (75) | 44 (83) | 27 (81.8) |
| Female, n (%) | 8 (100) | 49 (92.5) | 30 (90.9) |
| Disease duration, mean (SD) | 15.4 (8) | 13.3 (8.5) | 12.1 (7.8) |
| Diffuse skin involvement, n (%) | 1 (12.5) | 16 (30.2) | 4 (12.1) |
| Rodnan Skin Score, median (IQR) | 4 (5) | 4 (8) | 5 (8) |
| Hospitalized past year, n (%) | 1 (12.5) | 5 (9.4) | 12 (36.4) |
| Polypharmacy*, n (%) | 7 (87.5) | 46 (86.8) | 30 (90.9) |
| Current use of glucocorticoid, n (%) | 1 (12.5) | 5 (9.4) | 4 (12.1) |
| Charlson Comorbidity Index, median (IQR) | 3 (3) | 3 (2) | 4 (2) |
| Dependent on BADL, n (%) | 1 (12.5) | 19 (35.8) | 21 (63.6) |
| Dependent on IADL, n (%) | 3 (37.5) | 25 (47.2) | 29 (87.9) |

| | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| UCLA SCTC GIT 2.0 score, median (IQR) | 0.27 (0.62) | 0.29 (0.42) | 0.63 (0.36) |
| Smokers, n (%) | 1 (12.5) | 3 (5.7) | 5 (15.2) |
| Formal education, n (%) | | | |
| < 2 years | 3 (37.5) | 21 (39.6) | 17 (51.5) |
| 2-10 years | 1 (12.5) | 16 (30.2) | 6 (18.2) |
| > 10 years | 4 (50) | 16 (30.2) | 10 (30.3) |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | 25.9(4.5) | 25.9 (4.2) | 25.5 (5.4) |
| Malnutrition [‡] , n (%) | 0 | 4 (7.5) | 10 (30.3) |
| Handgrip strength (kg), mean (SD) | 23.1 (4.8) | 20.7(8.7) | 13.2 (8.7) |
| SPPB (/12 points), median (IQR) | 11 (3) | 11(2) | 9 (3) |
| Gait speed (m/s), mean (SD) | 1.17 (0.26) | 1.18 (0.30) | 0.94 (0.33) |
| IPAQ, n (%) | | | |
| Very active | 4 (50) | 4 (7.5) | 0 (0) |
| Active | 4 (50) | 8 (15.1) | 4 (12.1) |
| Irregularly active | 0 (0) | 30 (56.6) | 17 (51.5) |
| Sedentary | 0 (0) | 11 (20.8) | 12 (36.4) |
| HAQ, median (IQR) | 0.44 (1.12) | 0.37 (0.62) | 1.25 (0.5) |
| Patient-assigned VAS, median (IQR) | 45 (61) | 30 (44) | 65 (26) |
| Physician-assigned VAS, mean (SD) | 20 (10) | 16 (20) | 30 (27) |
| ASMI (kg/m ²), mean (SD) | 6.90 (0.90) | 6.61 (1.47) | 6.31 (0.10) |
| Sarcopenia [‡] , n (%) | 0 (0) | 8 (15.1) | 7 (21.2) |

* Polypharmacy was defined as taking 5 or more prescribed medicines.

‡ Malnutrition according to ESPEN definition.

‡ Sarcopenia was defined according to EWG SOP2 recommendations.

Abbreviations: ASMI: appendicular skeletal muscle mass index; BADL: basic activities of daily living; BMI: body mass index; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; EWG SOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People; IADL: instrumental activities of daily living; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; SPPB: short physical performance battery; SSc: systemic sclerosis; UCLA SCTC GIT: University of California Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract; VAS: visual analog scale.

2. Prevalence and components of frailty

The PFP was identified in 33 patients with SSc (35.1%) according to the syndrome defined by Fried *et al*⁴. Also, 53 patients (56.4%) were considered pre-frail using this definition. Low level of physical activity was the most common presented component of PFP, followed by low handgrip strength and exhaustion. Table 2 presents the prevalence of frailty according to the different instruments used. Also, the prevalence of each element of frailty is shown in table 3.

Table 2. Frailty classification according to different definitions.

| Classification | % (n=94) |
|--|-----------|
| <i>Physical frailty phenotype</i> | |
| Robust | 8.5 (8) |
| Pre-frail | 56.4 (53) |
| Frail | 35.1 (33) |
| <i>Frailty according to FRAIL scale</i> | |
| Robust | 14.9 (14) |
| Pre-frail | 56.4 (53) |
| Frail | 28.7 (27) |
| <i>Frailty according to Edmonton scale</i> | |
| No frailty | 54.3 (51) |

| | |
|--|-----------|
| Vulnerable | 29.8 (28) |
| Mild frailty | 8.5 (8) |
| Moderate frailty | 5.3 (5) |
| Severe frailty | 2.1 (2) |
| <i>Frailty according to SPPB ≤ 8</i> | |
| No frailty | 79.8 (75) |
| Frailty | 20.2 (19) |

Abbreviations: FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight; SPPB: Short Physical Performance Battery

Table 3. Prevalence of each one component of the physical phenotype of frailty and the FRAIL scale.

| Classification | % (n=94) |
|-----------------------------------|-----------|
| <i>Physical frailty phenotype</i> | |
| Weight loss | 19.1 (18) |
| Exhaustion | 42.6 (40) |
| Low grip strength | 52.1 (49) |
| Slow gait speed | 9.6 (9) |
| Low physical activity | 72.3 (68) |
| <i>FRAIL-BR</i> | |
| Fatigue | 66 (62) |
| Resistance | 46.8 (44) |
| Ambulation | 12.8(12) |
| Illness | 28.7 (27) |
| Low weight | 24.5 (23) |

Abbreviations: FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight.

Using the FRAIL scale, 27 patients with SSc (28.7%) were considered frail and 53 (56.4%) pre-frail. The score median was 2 (IQR 2). Table 3 also presents the full FRAIL scored dataset. According to the EFS, frailty was present in 15 SSc patients (15.9%): mild in 8 (8.5%), moderate in 5 (5.3%) and severe in 2 (2.1%). Also, 28 SSc patients were classified as vulnerable. The score median was 4 (IQR 3). According to SPPB ≤ 9 , 35 patients (37.2%) were considered frail. The median total score in SPPB was 10 (IQR 2).

3. *Diagnostic properties of FRAIL, EFS and SPPB*

Concerning the ability to evaluate the physical frailty, the ROC curves of the three screening tests against the Fried *et al* definition of PFP⁴ are shown in figure 1. Table 4 presents the results of sensitivity/specificity analysis and AUC of these tests in the whole study population using the Fried *et al*⁴ criteria as the reference standard. For these analyzes, we considered only two groups of patients: frail vs. non-frail patients (non-frail plus pre-frail).

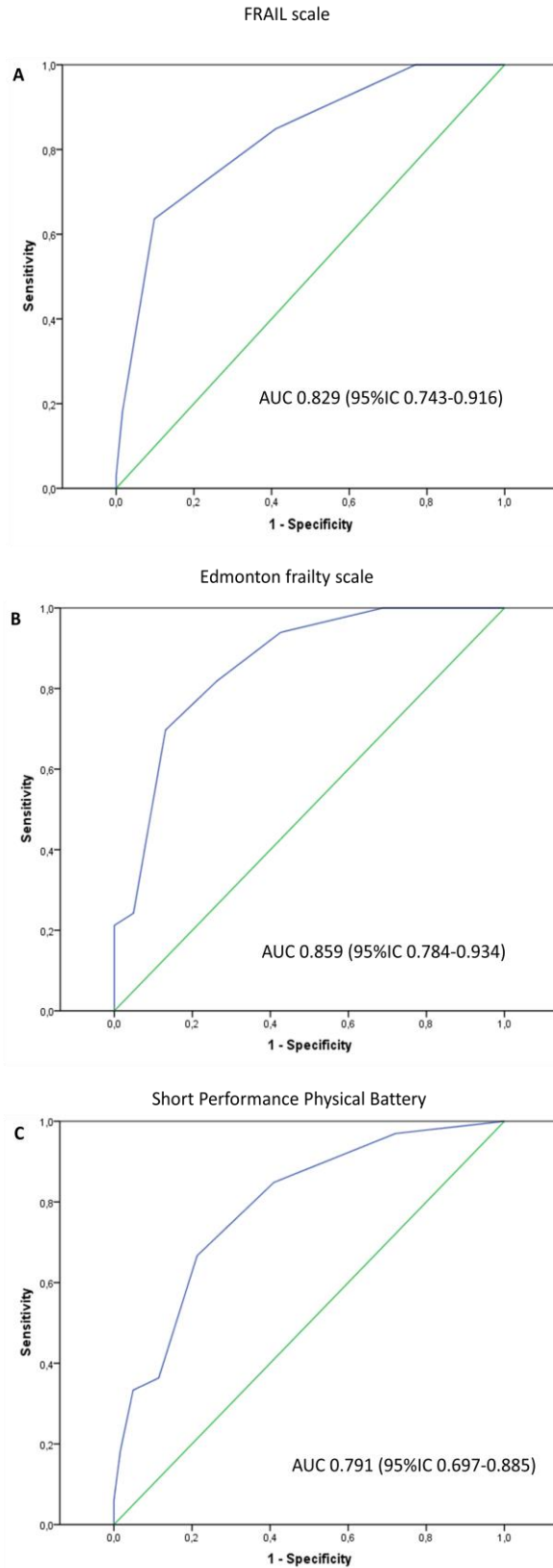


Fig 1. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis of three screening tests for frailty in relation to the physical frailty phenotype defined by Fried *et al*: FRAIL scale (A), Edmonton frailty scale (B) and Short Performance Physical Battery (C).

Table 4. Test characteristics and Receiver Operating Curve (ROC) models for the screening tests for identifying physical frailty.

| Test characteristics | FRAIL (≥ 3) | Edmonton frail scale (≥ 7) | SPPB (≤ 9) |
|----------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Sensitivity* | 63.6 (45.1-79.6) | 33.3 (17.9-51.8) | 66.7 (48.2-82.0) |
| Specificity* | 90.2 (79.8-96.3) | 93.4 (84.0-98.2) | 78.7 (66.3-88.1) |
| Positive predictive value* | 77.8 (61.1-88.6) | 73.3 (48.7-88.8) | 62.7 (49.6-74.3) |
| Negative predictive value* | 82.1 (74.3-87.9) | 72.1 (66.9-76.9) | 81.4 (72.7-87.8) |
| Positive likelihood ratio | 6.5 (2.9-14.4) | 5.1 (1.8-14.7) | 3.13 (1.82-5.36) |
| Negative likelihood ratio | 0.4 (0.2-0.6) | 0.7 (0.6-0.9) | 0.42 (0.26-0.70) |
| AUC | 0.829 (0.743-0.916) | 0.859 (0.784-0.934) | 0.791 (0.697-0.885) |

* Values are % (95% confidence interval).

Abbreviations: AUC: area under the curve; FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight; SPPB: Short Physical Performance Battery.

Area under the ROC curve of FRAIL in the screening for physical frailty was 0.829 (95% CI 0.743-0.916, $p < 0.0001$). The FRAIL results of sensitivity, specificity, +LR and -LR with the PFP criteria as the reference standard were 63.6% (95% CI, 45.1-79.6), 90.2% (95% CI, 79.8-96.3), 6.5 (95% CI, 2.9-14.4), and 0.4 (95% CI, 0.2-0.6), respectively. The optimal cut-off point of FRAIL in our sample was ≥ 3 (Youden index: 0.54), the same cut-off point recommended in the literature.

Area under the ROC curve of EFS for physical frailty was 0.859 (95% CI 0.784-0.934, $p < 0.0001$). The EFS results of sensitivity, specificity, +LR and -LR with the PFP as the reference standard were 33.3% (95% CI, 17.9-51.8), 93.4% (95% CI, 84.0-98.2), 5.1 (95% CI, 1.8-14.7), and 0.7 (95% CI, 0.6-0.9), respectively. The optimal cut-off point of EFS in our sample was ≥ 6 (Youden index: 0.56), unlike originally described (frail if EFS ≥ 7). Using ≥ 6 as a cut-off, results of sensitivity, specificity, +LR and -LR were 69.7% (95% CI, 51.3-84.4), 86.9% (95% CI, 75.8-94.2), 5.3 (95% CI, 2.7-10.5), and 0.35 (95% CI, 0.2-0.6), respectively.

Area under the ROC curve of SPPB for frailty was 0.791 (95% CI 0.697-0.885, $p < 0.0001$). The optimal cut-off point of SPPB in our sample was ≤ 9 (Youden index: 0.45). Using SPPB ≤ 9 as a cut-off for frailty, results of sensitivity, specificity, +LR and -LR were 66.7% (95% CI, 48.2-82.0), 78.7% (95% CI, 66.3-88.1), 3.1 (95% CI, 1.8-5.4), and 0.4 (95% CI, 0.3-0.7), respectively.

4. *Clinical characteristics of frailty in SSc*

In our study, using Kruskal-Wallis analysis, the PFP was associated with UCLA GIT 2.0 total score (p=0.001), HAQ (p<0.0001), and patient and physician-assigned VAS (p<0.0001, both). Age (p=0.303), disease duration (p=0.504) and Rodnan skin score (p=0.918) were not associated with frailty defined by PFP in our population.

Also, using chi square test, the PFP was associated with malnutrition (p=0.007), hospitalizations in the past year (p=0.008) and dependence on BADL and IADL (p=0.027 and p<0.0001, respectively). Also, the PFP was associated with current use of glucocorticoids (prednisone \geq 5mg/day or equivalent) (p=0.011). On the other hand, gender (p=0.679), diffuse subtype (p=0.116) and polypharmacy (p=0.845) were not associated with frailty according to PFP definition. Similarly, the PFP was not associated with sarcopenia (p=0.328), although among robust patients there were no cases of sarcopenia.

After adjusting for potential confounders, HAQ, dependence on BADL, and UCLA SCTC GIT 2.0 total score were included in the multivariable model. Only HAQ and dependence on BADL independently predicted frailty, but not pre-frailty, according to PFP, with OR of 24.13 and 15.87, respectively (table 5).

Table 5. Association of physical frailty phenotype with HAQ, BADL and gastrointestinal symptoms in patients with SSc (n=94)

| PFP | Adjusted model OR (95% CI) | | |
|-----------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|
| | HAQ | Dependence on BADL | UCLA SCTC GIT 2.0 score |
| Robust | 1 | 1 | 1 |
| Pre-frail | 1.49 (0.21-10.62) | 11.10 (0.86-144.90) | 0.05 (0.01- 1.17) |
| Frail | 24.13 (2.70-215.40) | 15.87 (1.11-227.27) | 0.25 (0.01-6.94) |

Adjusted model: adjusted for patient and physician-assigned VAS, malnutrition, hospitalizations in the past year, dependence on IADL and current use of glucocorticoids; multinomial logistic regression.

Abbreviations: BADL: basic activities of daily living; CI: confidence interval; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IADL: instrumental activities of daily living; OR: Odds ratio; PFP: Physical frailty phenotype; SSc: systemic sclerosis; UCLA SCTC GIT: University of California Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract; VAS: visual analog scale.

4. Discussion

For a while, frailty has been sought only in elderly populations, but more recently there is increasing research relating this condition to many clinical disorders²⁹. Our study reveals that frailty was also very common in patients with long-standing SSc. At the best of our knowledge, this is the first study confirming the association of physical frailty with disability, malnutrition and hospitalizations in the past

year, in this specific population. Patients with SSc are particularly prone to develop frailty for multiple reasons, including chronic inflammation, accumulation of deficits in multiple organ systems over time, gastrointestinal symptoms and physical limitations secondary to musculoskeletal, pulmonary and cardiac involvement^{2,29}. Therefore, frailty assessment in these patients may have an important role in prognosis evaluation and can be useful as a guide to personalized medicine.

Frailty prevalence in the general population exhibits a great variation across studies, ranging from 4 to 59%³⁰. Differences in study populations and the lack of standardization of measures can contribute to these divergences. A recent study showed a prevalence of 12.4% of PFP in a population of adults aged 51 years and older, with a mean age of 78.7 years in frail individuals³¹. Our study reveals a prevalence almost 3 times higher in SSc patients, using the same classification method, and also shows a lower mean age in frail patients with SSc (61.8 years).

There is limited data evaluating frailty in SSc. Using a cumulative FI, some authors found higher scores in diffuse than limited disease and frailty was correlated with Rodnan skin score². These authors also concluded that frailty increases not linearly with age, showing that SSc patients may be vulnerable even at younger age². In our study, frailty was not associated with age, Rodnan skin score or disease subtype, perhaps because of the long duration of illness in our population.

Using a different 42-item patient-reported FI and evaluating only patients with ILD, some authors compared SSc-ILD with ILD non-related to CTD^{6,7}. Prevalence and severity of frailty were similar in both groups, but the SSc group had a significantly younger mean age⁶. In the same way, we also found a high prevalence of frailty in our population: criteria for frailty and pre-frailty according to PFP were met in 33 (35.1%) and 53 (56.4%) patients with SSc, respectively.

About the different methodologies to assess frailty, the only study that had evaluated PFP in SSc until now (although including only patients with ILD) revealed a great variability in the prevalence of frailty according to the definition used⁸. We verified the same in our population comparing the performance of the FRAIL, EFS and SPPB with PFP, highlighting the need to standardize the frailty assessment to allow a better understanding of results among different populations. In that study, they found a prevalence of 21% by SPPB and 69% by PFP among 43 patients with SSc-ILD, and 34% by SPPB and 63% by PFP in patients with ILD non-related to CTD⁸. In our study, we found a lower prevalence of frailty by PFP (35.1%) and relatively higher by SPPB (37.2%). The lower prevalence of PFP was expected since the presence of ILD selects a more severe profile of patients, with higher morbidity and mortality. On the other hand, the prevalence of frailty in our population may reflect more reliably the clinical practice of rheumatologists, assessing the full spectrum of the disease, and not just organ-specific involvement.

Our study also demonstrated the association between frailty defined by PFP and disability. Frail patients presented higher scores on HAQ and higher proportions of dependence on BADL and IADL. In the adjusted multivariable model, HAQ and BADL independently predicted frailty in our population. In addition, frailty was also significantly associated with current use of glucocorticoids and with patient and physician-assigned VAS, showing that frail individuals are predisposed to have several limitations in daily activities, which may lead to an impaired quality of life and morbidity. Besides that, frailty was associated with malnutrition and with a higher total UCLA SCTC GIT score, which evaluates some gastrointestinal symptoms and its impact in emotional well-being and social functioning³², reinforcing the role of nutrition and gastrointestinal dysfunction in frailty³⁰.

Frailty and pre-frailty have been associated with an increased risk of hospitalization and death in different clinical scenarios^{31,33-35}. In our study, over 90% of SSc patients were either frail or prefrail according to PFP and, despite its cross-sectional design, there was a significant association between frailty and hospitalizations in the past year.

The diagnostic accuracy of a screening test could be evaluated using the AUC value. In general, an AUC of 0.5 suggests no discrimination, 0.7 to 0.8 is considered acceptable, and more than 0.8 is considered excellent³⁶. According to this approach, SPPB presented an acceptable result (AUC 0.791) and FRAIL and EFS presented excellent discriminatory ability (AUC 0.829 and 0.859, respectively). Also, a screening test needs to combine a relative high sensitivity to find cases with a relative high specificity to decrease false positives, avoiding unnecessary investigations³⁷. We observed a relatively high sensitivity with a good specificity with the FRAIL scale in comparison with the EFS and SPPB (63.6% and 90.2% *versus* 33.3% and 93.4% *versus* 66.7% and 78.7%, respectively). A high sensitivity is very important for prompt identification of patients at risk of frailty in clinical practice, and the FRAIL scale combines the best set of test characteristics in this scenario. In addition, FRAIL scale seems to be more feasible and practical than EFS and SPPB, since it is faster and easier to perform in clinical practice.

According to recent guidelines of International Conference of Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) “all adults aged 65 years and over should be offered opportunistic screening for frailty using a simple, validated frailty instrument suitable to the specific setting or context” (strong recommendation)³⁸. In this ICFSR task force, Clinical Frailty Scale, FRAIL scale, and the EFS are recommended as screening instruments for frailty. Also, ICFSR recommends that clinical assessment of frailty should be performed when screening was positive (strong recommendation) and suggested as a standard assessment with the highly validated physical frailty phenotype (PFP)³⁸. In accordance with our findings, we consider that the FRAIL scale should be used as a practical screening tool for frailty in SSc, and in cases when screening was positive, the PFP should be used as the gold standard for the diagnosis. However, in low-income

countries, with limited medical and diagnostic resources, we believe that positive screening should be enough to alert the medical team and start therapeutic and preventive measures.

Our study also has some limitations. Firstly, because it was not a longitudinal study, we couldn't directly determine the association between frailty and mortality in our population. Also, the sample size may not be large enough to evaluate some differences in the clinical profile of frailty in some subgroups of patients, especially among men (only 7 patients) and in early disease (mean disease duration of 13.1 years). In the same way, because our patients may be older and have longer disease duration than the general SSc population, this may also contribute to the high prevalence of frailty in our study. In addition, we used a different instrument to evaluate low physical activity in relation to the original criteria proposed by Fried *et al.* We chose to use the IPAQ instead of Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire, just as other researchers have done^{39,40}. However, because IPAQ is easier to understand and simple and fast to perform, we believe that its use can facilitate the application of these criteria in rheumatologist clinical practice.

Determining the degree of frailty of a SSc patient in clinical practice can lead to individualized care, prevention of disease and avoidance of harm, which may result in better outcomes and reduced mortality³⁰. The high prevalence of frailty among patients with SSc might reveal that this population would benefit from frailty screening, prevention measures and its early management.

5. Conclusion

Frailty is prevalent in patients with long-standing SSc. The most frequent clinical aspects of the frailty phenotype were low physical activity, muscle weakness and exhaustion. Malnutrition and more severe gastrointestinal symptoms evaluated by UCLA GIT 2.0 score were more common in frail patients. Frailty was associated with disability, limitations in daily activities and hospitalizations in the past year. Also, both FRAIL scale and EFS showed overlapping diagnostic accuracy against PFP as the reference standard, however the FRAIL scale presents a higher sensitivity and seems to be more feasible and practical than EFS in clinical practice.

Supplementary table 1. Summary of instruments used for frailty assessment in this study.

| Frailty evaluation | Evaluated in SSc | Measures | Categories | Advantages / Disadvantages |
|--------------------|----------------------|--|---|---|
| PFP | SSc-ILD ⁸ | Five criteria: unintentional weight loss, exhaustion, muscle weakness, slow walking speed, and low physical activity | Robust: 0/5 Pre-frail: 1-2/5 Frail: 3-5/5 | Highly validated in different populations, but requires handgrip strength, gait speed and assessment of physical activity level |

| | | | | |
|-------------|----------------------|--|--|--|
| FRAIL scale | - | Five questions: fatigue, resistance, ambulation, illness, and weight loss | Robust: 0/5 Pre-frail: 1-2/5 Frail: 3-5/5 | Only simple questions and doesn't require physical tests |
| EFS | - | Nine domains with 11 items: cognition, use of medication, general health status, functional independence, social support, continence, nutrition, humor, and functional performance | Not frail: 0-4/17 Vulnerable: 5-6/17 Mild frailty: 7-8/17 Moderate frailty: 9-10/17 Severe frailty: 11-17/17 | More comprehensive questionnaire, considering also clinical and social issues, but it is more complex, requires more time and the timed up and go test |
| SPPB | SSc-ILD ⁸ | Three component tasks: standing balance, chair stands, and walking speed | Zero to 12 (worst to best performance) Frail: ≤ 9 | Assess physical performance and functional capacity, but requires physical tests |

Abbreviations: EFS: Edmonton Frail Scale; FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight; ILD: interstitial lung disease; PFP: physical frailty phenotype; SPPB: short physical performance battery; SSc: systemic sclerosis.

References

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-205.
2. Rockwood MR, MacDonald E, Sutton E, Rockwood K, Baron M. Frailty index to measure health status in people with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014;41(4):698-705. doi:10.3899/jrheum.130182
3. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Association*. 2014;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022.Frailty
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
5. Rockwood K, Song X, Macknight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J*. 2005;173(5):489-495.
6. Guler SA, Kwan JM, Winstone TA, et al. Severity and features of frailty in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2017;129:1-7. doi:10.1016/j.rmed.2017.05.012
7. Guler SA, Kwan JM, Leung JM, Khalil N, Wilcox PG, Ryerson CJ. Functional ageing in fibrotic interstitial lung disease: the impact of frailty on adverse health outcomes. *Eur Respir J*. 2019;55(1).
8. Bhorade S, Jablonski R, Lee J, et al. Frailty Measurements in Systemic Sclerosis Differ from Other Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Am Thorac Soc J*. Published online 2019:A1429-A1429.
9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi:10.1002/art.38098

10. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-1576.
11. Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, Patrick DL. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med.* 1994;10(2):77-84.
12. Tavares Batistoni SS, Neri AL, Bretas Cupertino APF. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):598-605.
13. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395.
14. Benedetti TB, Mazo GZ, Barros MVG de. Application of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for evaluation of elderly women: concurrent validity and test-retest reproducibility. *RBCM.* 2004;12:25-31.
15. Pate RR, Pratt M, Blair S, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;273(5):402-407. doi:10.1001/jama.273.5.402
16. WHO World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity For Health.*; 2010.
17. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama.* 1963;185(12):914-919.
18. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index). *Cad Saude Publica.* 2008;24(1):103-112. doi:10.1590/s0102-311x2008000100010
19. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-186. doi:10.1093/geront/9.3_Part_1.179
20. Khanna D, Hays RD, Maranian P, et al. Reliability and validity of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1257-1263.
21. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335-340. doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
23. Hax V, Do Espirito Santo RC, Dos Santos LP, et al. Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis. *PLoS One.* 2021;16(1 January):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0245683
24. van Kan GA, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: Toward a Clinical Definition. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(2):71-72. doi:10.1016/j.jamda.2007.11.005

25. Aprahamian I, Cezar NO de C, Izbicki R, et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):592-596.
26. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-529. doi:10.1093/ageing/af1041
27. Fabrício-Wehbe SCC, Schiaveto FV, Vendrusculo TRP, Haas VJ, Dantas RAS, Rodrigues RAP. Cross-cultural adaptation and validity of the “Edmonton Frail Scale - EFS” in a Brazilian elderly sample. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17(6):1043-1049.
28. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94.
29. Motta F, Sica A, Selmi C. Frailty in Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11.
30. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-1375. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6
31. Lohman MC, Sonnega AJ, Resciniti N V, Leggett AN. Frailty Phenotype and Cause-Specific Mortality in the United States. Newman A, ed. *Journals Gerontol Ser A*. 2020;75(10):1935-1942.
32. Baron M, Hudson M, Steele R, Lo E. Validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Gastrointestinal Tract Instrument Version 2.0 for Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1925-1930.
33. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(2):193-200. doi:10.1093/ageing/afx162
34. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Heal*. 2018;3(7):e323-e332. doi:10.1016/S2468-2667(18)30091-4
35. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1-1163.e17.
36. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315-1316. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
37. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *Ejifcc*. 2009;19(4):203-211.
38. Dent, E., Morley, J.E., Cruz-Jentoft, A.J. et al. Physical Frailty: ICF SR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging* 23, 771–787 (2019).
39. Wysham KD, Shoback DM, Andrews JS, Katz PP. Sex differences in frailty and its association with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Bone Reports*. 2020;12:100284.
40. Barros D, Borges-Machado F, Andrade da Silva W, Nascimento A, Carvalho J, Bohn L. Different subjective and objective measures and cut-points of physical activity in frailty phenotype screening: A need for standardization? *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;96:104479. doi:10.1016/j.archger.2021.104479

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que sarcopenia é frequente em pacientes com ES e está significativamente associada à desnutrição, uma conhecida e temida complicação da doença pelo seu negativo impacto prognóstico. Além da desnutrição, duração de doença e úlceras digitais foram fatores independentemente associados com sarcopenia nesta população.

Quanto à fragilidade, esta é muito comum em pacientes com ES de longa duração, e foi associada à incapacidade, limitações nas atividades da vida diária e internações no último ano. Além disso, quanto ao seu rastreamento, a escala FRAIL apresenta uma maior sensibilidade e parece ser mais viável do que as demais ferramentas avaliadas para utilização na prática clínica.

Este foi o primeiro estudo até o momento avaliando o impacto prognóstico da sarcopenia em pacientes com ES. Em três anos de seguimento, o presente estudo não evidenciou associação de sarcopenia com infecções, hospitalizações, declínio da função pulmonar e mortalidade. Esta ausência de impacto da sarcopenia no prognóstico da ES possivelmente seja um reflexo da redução significativa na prevalência de sarcopenia ao longo do seguimento, acompanhada de uma melhora, também significativa, no *status* nutricional e no nível de atividade física dos pacientes. Com relação à fragilidade, também não foi demonstrada sua associação com mortalidade na nossa coorte.

Com relação aos biomarcadores e sua associação com sarcopenia, no presente estudo a activina A não se correlacionou com o índice de massa muscular apendicular e com a força de preensão palmar. Contudo, seus níveis séricos foram associados com mortalidade nesta população. Este foi o primeiro estudo a demonstrar que os níveis circulantes de activina A predizem sobrevida em pacientes com ES.

Nossos resultados permitem concluir, portanto, que a sarcopenia é comum na ES e que o estado nutricional é um importante contribuinte na cascata de eventos que culmina na perda de massa muscular dos pacientes com ES. Além disso, nossos dados sugerem que uma estratégia de acompanhamento, baseada na multidisciplinaridade e no engajamento da equipe em prol de uma dieta saudável e de atividade física regular podem ter um papel importante na prevenção e no tratamento da sarcopenia.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Recentes estudos têm investigado o impacto da sarcopenia nas manifestações clínicas da ES, com resultados por vezes contraditórios, tendo em vista a heterogeneidade clínica intrínseca à doença, bem como às diferentes populações avaliadas e metodologias empregadas.

Apesar de sarcopenia ser comum em pacientes com ES, até então não havia estudos longitudinais avaliando a associação da sarcopenia com o curso clínico e o prognóstico da ES. A necessidade de um longo período de seguimento para avaliar o impacto prognóstico da sarcopenia, especialmente na mortalidade pela doença, torna essencial uma posterior validação dos nossos achados por trabalhos com maior tamanho amostral e maior tempo de acompanhamento.

Da mesma forma, outros estudos que permitam reconhecer fatores associados à melhora da sarcopenia, ou até mesmo à reversibilidade do quadro, podem impactar positivamente no prognóstico, até então muito reservado, da ES.

Como perspectivas futuras, estudos longitudinais ainda são necessários, com maior tempo de seguimento, para entender melhor o real impacto da sarcopenia no prognóstico da ES. Além disso, são também necessários ensaios clínicos para avaliar a eficácia de medidas educativas simples, como orientação física e nutricional, na prevenção e até mesmo no tratamento da sarcopenia em pacientes com ES.

Ainda sobre prognóstico, o impacto da activina A circulante na sobrevida de pacientes com ES demonstrado no nosso estudo necessita de validação posterior, em estudos multicêntricos, englobando diferentes áreas geográficas e perfis clínicos de pacientes, para corroborar seu impacto prognóstico, especialmente naqueles pacientes com doença de início recente.

10. ANEXOS

Anexo I. Termo de consentimento livre e esclarecido.

Nº do projeto CAAE: 06473019.0.0000.5327

Título do Projeto: Parâmetros clínicos e laboratoriais de sarcopenia em pacientes com esclerose sistêmica - um estudo de coorte prospectivo

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar, no sangue, os níveis de proteínas associadas com perda de massa muscular. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque possui o diagnóstico de esclerose sistêmica e realiza tratamento no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- Avaliação dos sintomas e da atividade da doença pelo reumatologista;
- Coleta de 20 ml de sangue para as análises das proteínas. Esta coleta será realizada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e você poderá ser chamado para autorizar o uso do material, de acordo com as resoluções de pesquisa vigentes.

() Autorizo que minhas amostras sejam armazenadas para pesquisas futuras.

() Não autorizo que minhas amostras sejam armazenadas para pesquisas futuras.

Além disso, você será reavaliado a cada consulta de rotina no ambulatório por um período de 36 meses e o seu prontuário será consultado para coleta de dados clínicos e resultados de exames de rotina. Por isso, solicitamos sua autorização para esse acesso.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à coleta da amostra de sangue. Você poderá ter um pequeno desconforto da picada, e, posteriormente manchas roxas e dor no local da coleta. Não são conhecidos outros riscos pela participação no estudo. Porém, você poderá ter algum desconforto relacionado ao tempo gasto para realização dos questionários, sendo que para realização de todas as etapas da pesquisa será gasto um tempo de aproximadamente 120 minutos.

Você não terá benefícios diretos ao participar da pesquisa, porém você contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a esclerose sistêmica e poderá beneficiar no futuro outras pacientes com essa doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Rafael da Silva Mendonça Chakr ou com a pesquisadora Vanessa Hax no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no telefone (51) 3359-8340, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Anexo II. Critérios de classificação de 1980 do ACR para ES.

| Critérios de classificação para ES - ACR 1980 | |
|--|---|
| Critério maior | Esclerodermia proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas |
| Critério menor | Esclerodactilia Úlceras ou reabsorção de polpas digitais Radiografia com fibrose em bases pulmonares. |

Presença do critério maior ou de, no mínimo, 2 dos critérios menores.

Anexo III. Critérios de classificação para ES precoce sugeridos por LeRoy e Medsger em 2001.

| Critérios de classificação para ES precoce - LeRoy e Medsger 2001 |
|---|
| Evidência objetiva de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD OU autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Scl70, anti-RNA polimerase III) |
| Relato subjetivo de Raynaud + Capilaroscopia com padrão SD E autoanticorpos específicos (anti-centrômero, anti-Scl70, anti-RNA polimerase III) |

Anexo IV. Critérios de classificação para esclerose sistêmica ACR/EULAR 2013.

| 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 V. Questionário SARC-F

| SARC-F | Pergunta | Pontuação |
|---------------------|--|--|
| Força | O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg? | <input type="checkbox"/> Nenhuma = 0 <input type="checkbox"/> Alguma = 1 <input type="checkbox"/> Muita, ou não consegue = 2 |
| Ajuda para caminhar | O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo? | <input type="checkbox"/> Nenhuma = 0 <input type="checkbox"/> Alguma = 1 <input type="checkbox"/> Muita, usa apoios, ou incapaz = 2 |
| Levantar da cadeira | O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira? | <input type="checkbox"/> Nenhuma = 0 <input type="checkbox"/> Alguma = 1 <input type="checkbox"/> Muita, ou não consegue sem ajuda = 2 |
| Subir escadas | O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas de 10 degraus? | <input type="checkbox"/> Nenhuma = 0 <input type="checkbox"/> Alguma = 1 <input type="checkbox"/> Muita, ou não consegue = 2 |
| Quedas | Quantas vezes você caiu no último ano? | <input type="checkbox"/> Nenhuma = 0 <input type="checkbox"/> 1-3 quedas = 1 <input type="checkbox"/> 4 ou mais quedas = 2 |

Anexo VI. Questionários de rastreamento para fragilidade: FRAIL-BR e Edmonton

- Escala FRAIL-BR**
1. Você se sente cansado? (1) Sim (2) Não
 2. Tem dificuldade para subir um lance de escadas? (1) Sim (2) Não
 3. Tem dificuldade para andar um quarteirão? (1) Sim (2) Não
 4. Você tem mais de 5 doenças? (1) Sim (2) Não
 5. Você perdeu mais que 5% do peso nos últimos 6 meses? (1) Sim (2) Não

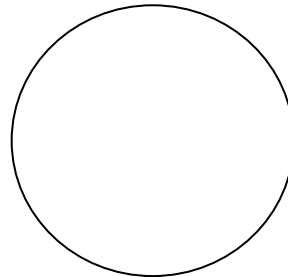
Total de respostas SIM: _____

| |
|---|
| RESULTADO: 1-2 = Pré-frágil 3-5 = Frágil |
|---|

Escala de Fragilidade de Edmonton-BR

| |
|--|
| <p>INSTRUÇÕES: Para cada item, por favor, marque apenas uma opção na coluna A, B ou C. Itens marcados na Coluna A valem zero. Conte um ponto para cada item marcado na Coluna B. Conte dois pontos para cada item marcado na Coluna C. Se houver dúvidas com relação à cognição do paciente, peça para ele, inicialmente, completar o Teste do Desenho do Relógio. Caso o paciente não seja aprovado neste teste, solicite ao cuidador para responder ao restante das perguntas da ESCALA DE FRAGILIDADE.</p> |
|--|

1. Cognição - Teste do desenho do relógio: “Por favor, imagine que este círculo é um relógio. Eu gostaria que você colocasse os números nas posições corretas e que depois incluísse os ponteiros de forma a indicar **onze horas e dez minutos**”.



(0) Aprovado (1) Reprovado com erros mínimos (2) Reprovado com erros significativos

2. Estado geral de saúde:

Nos últimos 12 meses, quantas vezes você foi internado (a)?

(0) Nenhuma (1) 1-2 (2) > 2

De modo geral, como você descreveria sua saúde?

(0) Excelente, muito boa, boa (1) Razoável (2) Ruim

3. Independência funcional - Em quantas das seguintes atividades você precisa de ajuda?

- a) Preparar refeição (cozinhar) b) Transporte (locomoção de um lugar para outro)
c) Tomar remédios d) Cuidar da casa (limpar/arrumar casa) e) Cuidar do dinheiro

f) Fazer compras g) Usar o telefone h) Lavar a roupa

(0) 0-1 (1) 2-4 (2) 5-8

4. Suporte Social - Quando você precisa de ajuda, você pode contar com a ajuda de alguém que atenda as suas necessidades?

(0) Sempre (1) Algumas vezes (2) Nunca

5. Uso de medicamentos:

Normalmente, você usa cinco ou mais remédios diferentes e receitados (pelo médico)?

(0) Não (1) Sim

Algumas vezes você esquece de tomar os seus remédios?

(0) Não (1) Sim

6. Nutrição - Recentemente, você tem perdido peso, de forma que suas roupas estão mais folgadas?

(0) Não (1) Sim

7. Humor - Você se sente triste ou deprimido(a) com frequência?

(0) Não (1) Sim

8. Continência - Você tem problema de perder o controle da urina sem querer (segurar urina)?

(0) Não (1) Sim

9. Desempenho funcional - Teste “levante e ande” cronometrado: “Eu gostaria que você sentasse nesta cadeira com suas costas e braços apoiados. Quando eu disser ‘VÁ’, por favor, fique em pé e ande normalmente até a marca no chão (3m de distância), volte para a cadeira e sente-se novamente”.

(0) 0-10 seg (1) 11-20 seg (2) > 20 seg

Obs.: Pontue > 20 seg se o indivíduo se mostrar relutante ou incapaz de completar o teste ou se para a realização do teste o paciente necessita andador (ou bengala) ou do auxílio de outra pessoa.

PONTUAÇÃO TOTAL: _____

| | |
|------------|---------------------------------|
| RESULTADO: | 0-4 = não apresenta fragilidade |
| | 5-6 = aparentemente vulnerável |
| | 7-8 = fragilidade leve |
| | 9-10 = fragilidade moderada |
| | 11 ou mais = fragilidade grave |

Anexo VII. Declaração STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

| | 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. 6-9 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – Pg. 6-9 |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – Pg. 19-69 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses – Pg. 72 |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper – Pg. 90 / Pg. 109 / Pg. 126 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – Pg. 90-93 / Pg. 109-111 / Pg. 126-132 |
| Participants | 6 | <i>Cross-sectional study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants– Pg. 90-93 / Pg. 109-111 / Pg. 126-127 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – Pg. 90-93 / Pg. 109-112 / Pg. 126-132 |
| 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. 90-93 / Pg. 109-112 / Pg. 126-132 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias – Pg. 90-93 / Pg. 109-112 / Pg. 126-132 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at– Pg. 90-91 / Pg. 131 |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – Pg. 93-94 / Pg. 109-112 / Pg. 126-132 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding– Pg. 93-94 / Pg. 111-112 / Pg. 131-132 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions – Pg. 94 / Pg. 112 / Pg. 132 (c) Explain how missing data were addressed – Pg. 94 / Pg. 112 / Pg. 132 (d) <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy– Pg. 94 / Pg. 111-112 / Pg. 131-132 (e) Describe any sensitivity analyses– Pg 94 /Pg 112 / Pg 132 |

| 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. 94-95 / Pg. 112-113 / Pg. 132-133 (b) Give reasons for non-participation at each stage – Pg. 94-95 / Pg. 112-113 / Pg. 137 (c) Consider use of a flow diagram – Pg. 101 |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders – Pg. 94-98 / Pg. 112-117 / Pg. 132-142 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest Pg. 94-98 / Pg. 112-117 / Pg. 132-142 (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) – Pg. 137 |
| Outcome data | 15* | <i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time – Pg. 137 |
| 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. 94-98 / Pg. 112-117 / Pg. 132-142 (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized – Pg. 94-98 / Pg. 112-117 / Pg. 132-142 |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses – Pg. 94-98 / Pg. 112-117 / Pg. 132-142 |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives – Pg. 98-100 / Pg. 117-120 / Pg. 143-149 |
| 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. 100 / Pg. 120 / Pg. 148 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence – Pg. 98-100 / Pg. 117-120 / Pg. 143-149 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results – Pg. 100 / Pg. 120 / Pg. 148 |
| 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. 108 / Pg. 126 |