

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

Dissertação de Mestrado

***Análise de bioimpedância para avaliação da composição corporal em
pacientes com esclerose sistêmica: um estudo transversal***

LUCAS DENARDI DÓRIA

Porto Alegre

2023

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

***Análise de bioimpedância para avaliação da composição corporal em
pacientes com esclerose sistêmica: um estudo transversal***

LUCAS DENARDI DÓRIA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça
da Silva Chakr

Coorientadora: Prof.^a Dra. Rafaela
Cavalheiro do Espírito Santo

Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção de
Mestre 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

Denardi Dória, Lucas
Análise de bioimpedância para avaliação da
composição corporal em pacientes com esclerose
sistêmica: um estudo transversal / Lucas Denardi
Dória. -- 2023.
82 f.
Orientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Coorientadora: Rafaela Cavalheiro de Espírito
Santo.

Dissertação (Mestrado) -- 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 Sistêmics. 2. Bioimpedância elétrica.
3. Sarcopenia. 4. Massa muscular. I. Mendonça da Silva
Chakr, Rafael, orient. II. Cavalheiro de Espírito
Santo, Rafaela, coorient. III. Título.



*Não existem atalhos para o sucesso,
mas o trabalho intenso é a estrada
mais curta. (Bernardinho)*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha companheira Paola Machado, minha base e elo essencial ao longo de todo este trabalho. Obrigado por sempre me motivar e permanecer ao meu lado nos momentos de incerteza.

Não poderia deixar de lembrar da minha família, que sempre esteve ao meu lado me dando suporte e carinho. Especialmente aos meus pais, exemplos de trabalho e superação, obrigado por me mostrarem o caminho.

Aos professores César Augusto e Michel Brentano, que durante toda a pandemia me mostraram o caminho da prática baseada em evidência e mesmo sem saber me mostraram a viabilidade da jornada acadêmica. Aos meus colegas do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas e do Laboratório de Doenças Autoimunes, que hoje é a minha segunda casa.

Um agradecimento em especial ao meu orientador Rafael Chakr e minha coorientadora Rafaela Cavalheiro que me deram a oportunidade de seguir o sonho de realizar mestrado. A minha colega e parte essencial deste trabalho, Vanessa Hax. Por fim, agradeço a CAPES, pelo auxílio financeiro para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune com vasculopatia disseminada e fibrose cutânea e/ou visceral. Frequentemente, os doentes com ES sofrem de uma diminuição da massa muscular que conduz à sarcopenia. A análise de bioimpedância elétrica (BIA) é um método validado de avaliação da composição corporal em indivíduos saudáveis, com maior acessibilidade e requisitos mínimos. O nosso objetivo foi comparar a composição corporal (massa gorda, massa livre de gordura e massa muscular) medida pela BIA versus a absorciometria de raios-X dupla energia (DXA) e a prevalência de sarcopenia em pacientes com ES.

Métodos: Foram incluídos 100 pacientes com ES conforme o com os critérios *American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR)* de 2013 num hospital público de Porto Alegre - Rio Grande do Sul. Idade (anos), tempo de doença (anos), subtipo de doença (difuso, limitada e *sine scleroderma*), escore cutâneo de Rodnan modificado (mRSS) e índice de atividade *European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR)* foram avaliados como parâmetros clínicos. Para avaliar a composição corporal (massa gorda (kg), massa livre de gordura (kg) e massa muscular [massa muscular esquelética apendicular (ASM, kg), índice de massa muscular esquelética apendicular (ASMI, kg/m²), ou ASM dividida pelo índice de massa corporal (ASM/IMC)] foram realizadas DXA (*HOLOGIC, fambeam 4500A*) e a análise de bioimpedância elétrica (BIA; *In Body 370s*). A baixa massa muscular e a sarcopenia foram determinadas conforme o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP2). A concordância entre a BIA e a DXA foi avaliada com a análise de *Bland-Altman* e o coeficiente de correlação intraclasse e acurácia diagnóstica para baixa massa muscular por meio de análise de curvas ROC (*receiver operator characteristic curve*). Os dados foram descritos em média (desvio padrão, \pm), mediana (intervalo interquartil, IQR) e frequência (%). Uma boa concordância entre dois métodos foi estabelecida em um coeficiente de correlação intraclasse (ICC) acima de 0,800 e o nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 100 doentes com ES (91% do sexo feminino). A média de idade foi de $60,1 \pm 11,5$ anos e a duração mediana da doença foi de 11,5 (5,0-20,3) anos. Sessenta e um doentes (61%) tinham doença com lesões cutâneas limitadas, 23% cutâneas difusas e 16% *sine escleroderma*. A mediana do mRSS foi de 4 (2-9) e o índice EUSTAR foi de 1,7 (1,0-3,3). A BIA mostrou um ICC > 0,800 para ASM, ASM/IMC, massa gorda, índice de massa gorda, massa livre de gordura e índice de massa livre de gordura. A área sob a curva (AUC) de ASM apresentou AUC = 0,752 (IC95%: 0,555-0,948, $p = 0,013$), ASMI apresentou AUC = 0,806 (IC95%: 0,626-0,986, $p = 0,003$] e ASM/IMC apresentou baixa AUC = 0,364 (IC95%: 0,198-0,530, $p = 0,085$). A detecção de baixa massa muscular por BIA (ASM e ASMI) apresentou uma sensibilidade de 87,50% e uma especificidade de 83,10% quando comparada com a DXA. A população do nosso estudo apresentou uma prevalência de 6% de sarcopenia.

Conclusão: O nosso estudo mostrou que a BIA é uma ferramenta válida e útil para avaliar a composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica. A avaliação da ASM por BIA mostrou a melhor concordância e acurácia diagnóstica. Em pacientes com ES estabelecida, a prevalência de sarcopenia foi de 6%.

Palavras chaves: *esclerose sistêmica, esclerodermia, bioimpedância, sarcopenia, composição corporal, massa muscular e força muscular*

ABSTRACT

Background: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease with disseminated vasculopathy and cutaneous and/or visceral fibrosis. Patients with SSc often suffer from a decrease in muscle mass leading to sarcopenia. Electrical bioimpedance analysis (BIA) is a validated method for assessing body composition in healthy individuals, with greater accessibility and minimal requirements. Our aim was to compare body composition (fat mass, fat-free mass and muscle mass) measured by BIA versus dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in patients with SSc and the prevalence of sarcopenia in patients with systemic sclerosis.

Methods: 100 patients with SSc were included according to the 2013 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) criteria at a public hospital in Porto Alegre - Rio Grande do Sul. Age (years), disease duration (years), disease subtype (diffuse, limited and sine scleroderma), modified Rodnan skin score (mRSS) and European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) activity index were evaluated as clinical parameters. To assess body composition (fat mass (kg), fat-free mass (kg) and muscle mass [appendicular skeletal muscle mass (ASM, kg), appendicular skeletal muscle mass index (ASMI, kg/m²), or ASM divided by body mass index (ASM/IMC)] DXA (HOLOGIC, fambeam 4500A) and electrical bioimpedance analysis (BIA; In Body 370s) were performed. Low muscle mass and sarcopenia were determined according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2). Agreement between BIA and DXA was assessed using Bland-Altman analysis and the intraclass correlation coefficient and diagnostic accuracy for low muscle mass using ROC (receiver operator characteristic curve) analysis. The data was described as mean (standard deviation, \pm), median (interquartile range, IQR) and frequency (%). Good agreement between the two methods was established by an intraclass correlation coefficient (ICC) above 0.800 and a significance level of 0.05.

Results: 100 patients with SSc were included (91% female). The mean age was 60.1 ± 11.5 years and the median disease duration was 11.5 (5.0-20.3) years. Sixty-one patients (61%) had disease with limited skin lesions, 23% diffuse skin lesions and 16% sine scleroderma. The median mRSS was 4 (2-9) and the EUSTAR index was 1.7 (1.0-3.3). BIA showed an ICC > 0.800 for ASM, ASM/IMC, fat mass, fat mass index, fat-free mass and fat-free mass index. The area under the curve (AUC) of ASM showed AUC = 0.752 (95%CI: 0.555-0.948, p =0.013), ASMI showed AUC = 0.806 (95%CI: 0.626-0.986, p = 0.003] and ASM/IMC showed a low AUC = 0.364 (95%CI: 0.198-0.530, p = 0.085). The detection of low muscle mass by BIA (ASM and ASMI) showed a sensitivity of 87.50% and a specificity of 83.10% when compared to DXA. The population in our study had a 6% prevalence of sarcopenia.

Conclusion: Our study showed that BIA is a valid and useful tool for assessing body composition in patients with systemic sclerosis. The assessment of ASM by BIA showed the best agreement and diagnostic accuracy. In patients with established SSc, the prevalence of sarcopenia was 6%.

Key words: systemic sclerosis, scleroderma, bioimpedance, sarcopenia, body composition, muscle mass and muscle strength

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	11
Figura 2 - Modelos de compartimentos de composição corporal.....	20
Figura 3 - Marco teórico (fonte: autor)	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de classificação da ES	13
Tabela 2 - Diagnóstico de sarcopenia.....	18
Tabela 3 - Descrição métodos de avaliação de composição corporal.	21
Tabela 4 - Prevalência de Sarcopenia na ES	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALM	<i>Appendicular lean mass</i>
ASM	Appendicular skeletal muscle mass
ASMI	Appendicular skeletal muscle mass index
AWGS	<i>Asian Working Group for Sarcopenia</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
BMI	Body mass index
CPC	Centro de Pesquisa Clínica
CPU	Capilaroscopia periungueal
DIP	Doença intersticial pulmonar
DIP	Doença intersticial pulmonar
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Absorciometria de raios-X de dupla energia
ES	Esclerose sistêmica
EScSG	<i>European Scleroderma Study Group</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
EUSTAR	<i>Scleroderma Trial and Research</i>
EWGS	<i>European working group on sarcopenia in older people</i>
FFM	<i>Fat-free mas</i>
FFMI	<i>Index fat-free mass</i>
FM	<i>Fat mass</i>
FMI	<i>Index fat mass</i>
FPM	Força de prensão manual
FRy	Fenômeno de <i>Raynaud</i>
GI	Trato gastrointestinal
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAQ	<i>Health assessment questionnaire</i>
HCPA	Hospital de clínicas de porto alegre
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
kg	Quilogramas
m	Metros
mRSS	Escore cutâneo de Rodnan modificado
MRI	Ressonância magnética
PCR	Proteína c-reativa
RM	Ressonância magnética
RSMI	Índice de massa esquelética relativo
SD	Padrão típico
SMA	Área do músculo esquelético
SMI	Índice do músculo esquelético

SMM	<i>Skeletal muscle mass</i>
SMRA	Atenuação da radiação do músculo esquelético
SPPB	<i>Short physical performance battery</i>
SRC	Crise renal de esclerodermia
TC	Tomografia computadorizada
TC6 min	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	11
2.2 Esclerose Sistêmica (ES)	11
2.2.1 Critérios de diagnóstico, epidemiologia, prognóstico e tratamento na ES	12
2.2.2 Manifestações clínicas no sistema musculoesquelético na ES	15
2.3 Sarcopenia.....	17
2.3.1 Métodos de avaliação de Força Muscular	18
2.3.2 Métodos de avaliação de composição corporal	19
2.3.3 Métodos de avaliação de Desempenho Físico	24
2.4 Sarcopenia na ES	25
3. MARCO CONCEITUAL	28
4. JUSTIFICATIVA.....	29
5. OBJETIVOS.....	30
5.1 Objetivo geral.....	30
5.2 Objetivos específicos	30
6. REFERÊNCIAS	31
7. ARTIGO	37
Background.....	Erro! Indicador não definido.
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	39
10. ANEXOS.....	40
Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40

Anexo 2. Termo de Confidencialidade para o uso de dados	43
Anexo 3. Orientações para teste de Bioimpedância Elétrica	45
Anexo 4. Questionário para Avaliação de Capacidade Funcional (HAQ) ...	46
Anexo 5: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	47
Anexo 7. Ficha de Cartão Resposta 2	49
Anexo 8. Folha de resultado bioimpedância elétrica	50
Anexo 9. Carta de aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	51
Anexo 10. Checklist STARD 2015	52

1. INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune, sistêmica, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos (1,2) decorrente da inter-relação entre três principais componentes: a disfunção vascular, a desregulação da imunidade inata e adaptativa e o excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva (3,4). Diversos órgãos podem ser acometidos como, por exemplo a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo sua expressão fenotípica heterogênea e seu prognóstico determinado pelo acometimento visceral predominante (5).

Frequentemente, pacientes com ES sofrem de uma diminuição da massa muscular que conduz à diminuição da massa muscular. A diminuição da massa muscular esquelética é uma consequência do processo de envelhecimento e de muitas doenças crônicas, pois leva à fraqueza, perda de independência e aumento do risco de morte (6). A condição clínica de declínio progressivo da força muscular em conjunto com diminuição da massa muscular é denominado sarcopenia (7). A sarcopenia está associada ao aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas e mortalidade (8). A sarcopenia é considerada primária quando está relacionada ao processo de envelhecimento e secundária quando está associada a alguma doença de base (7).

Segundo o grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas (*European Working Group On Sarcopenia In Older People - EWGSOP*) (2019), o critério para classificação da sarcopenia é composta por avaliação de força muscular e massa muscular (7). Já para avaliação da gravidade da sarcopenia é realizada avaliação de performance física. Em relação à massa muscular, a avaliação é composta pela quantidade e/ou qualidade de massa muscular. Existem diversos métodos de avaliação de quantidade e de qualidade de massa muscular como, por exemplo, a ressonância magnética (MRI) e a tomografia computadorizada (TC). Apesar de serem métodos sofisticados, ambos apresentam altos custos e necessidade de profissionais qualificados para manejo dos equipamentos (9). Outro método de avaliação de massa muscular é a

absorciometria de raios-X dupla energia (DXA) (10). Apesar de ser amplamente utilizada em pesquisas para avaliação de massa muscular, esse método ainda possui algumas desvantagens, como difícil acesso, diferenciação entre marcas e influência pelo estado de hidratação do paciente (7,10). Dentro dessas variedades surge a análise de bioimpedância elétrica (BIA), um método que estima a massa muscular com base na condutividade elétrica de corpo inteiro (7). Embora haja limitações assim como os outros métodos citados anteriormente, a BIA é um equipamento com valores acessíveis, amplamente disponível e portátil (7).

Em pacientes com ES, Spanjer *et al.* (2017) (11) compararam valores de massa livre de gordura (*fat-free mass* - FFM) por BIA em 72 pacientes com ES e comparam os valores de DXA. Os resultados demonstraram uma alta concordância da avaliação por BIA para massa magra (FFM) ao nível de grupo, enquanto em nível individual BIA superestimou a medida de FFM, com uma variação nos limites de concordância de $\pm 4,6$ kg na FFM comparando BIA com DXA. Porém, o estudo apresentou diversas limitações, como, por exemplo, a exclusão de três pacientes com valores extremos. Já em relação à prevalência de sarcopenia em pacientes com ES, um estudo nosso grupo (12), foi identificada sarcopenia em 15,9% e provável sarcopenia em 22,6% de 94 pacientes com ES pelos critérios EWGSOP2 (7).

Estes resultados são semelhantes aos descritos em revisão integrativa, que avaliou a prevalência de sarcopenia em doenças autoimunes reumáticas (13). Nesta revisão, Santo *et al.* (2022) (13) encontraram mais quatro estudos que avaliaram a prevalência de sarcopenia em pacientes em ES, sendo os resultados 20,7% (14), 22,5% (15) e 41,9% (16) e 22,3 (17), com uma grande variação entre os métodos de avaliação. Esses achados, reforçam a necessidade de estudos comparando diferentes ferramentas, facilitando e viabilizando um possível diagnóstico de sarcopenia em pacientes com ES. Até o nosso conhecimento, não há estudos que validem a BIA como instrumento de avaliação da composição corporal, avaliando a massa muscular em conjunto com a prevalência de sarcopenia entre pacientes com ES.

Devido às desvantagens citadas acima para cada método de avaliação de massa muscular, torna-se necessária o estudo de métodos que diminuam a dificuldade de acesso, custos e os parâmetros de padronizações, viabilizando a avaliação de massa muscular em pacientes ES. Assim, identificar precocemente a sarcopenia, bem como, revelar os fatores de risco associados é de extrema importância a fim de diminuir os custos com esta doença.

Portanto, os objetivos do presente projeto são: (1) Comparar BIA e DXA na avaliação de composição corporal de pacientes com ES; (2) Avaliar a concordância na avaliação de massa muscular por BIA e DXA; (3) Estimar a prevalência de sarcopenia em pacientes ambulatoriais com ES; (4) Avaliar a acurácia diagnóstica de BIA para identificação de baixa massa muscular e; (5) Investigar a associação entre componentes da sarcopenia e as manifestações clínicas da ES.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

O foco desta revisão da literatura foram estudos relacionados à esclerose sistêmica, sarcopenia e ferramentas de avaliação de composição corporal. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed, LILAS e SCOPUS com publicações até setembro de 2023. Foram realizadas buscas através dos termos: “*systemic sclerosis*”, “*scleroderma systemic*”, “*scleroderma*”, “*electric biimpedance*”, “*electric impedance*”, “*bio impedance*” “*bioelectrical impedance*”, “*sarcopenia*”, e “*body composition*” bem como suas combinações e possíveis modificações conforme a base de dados.

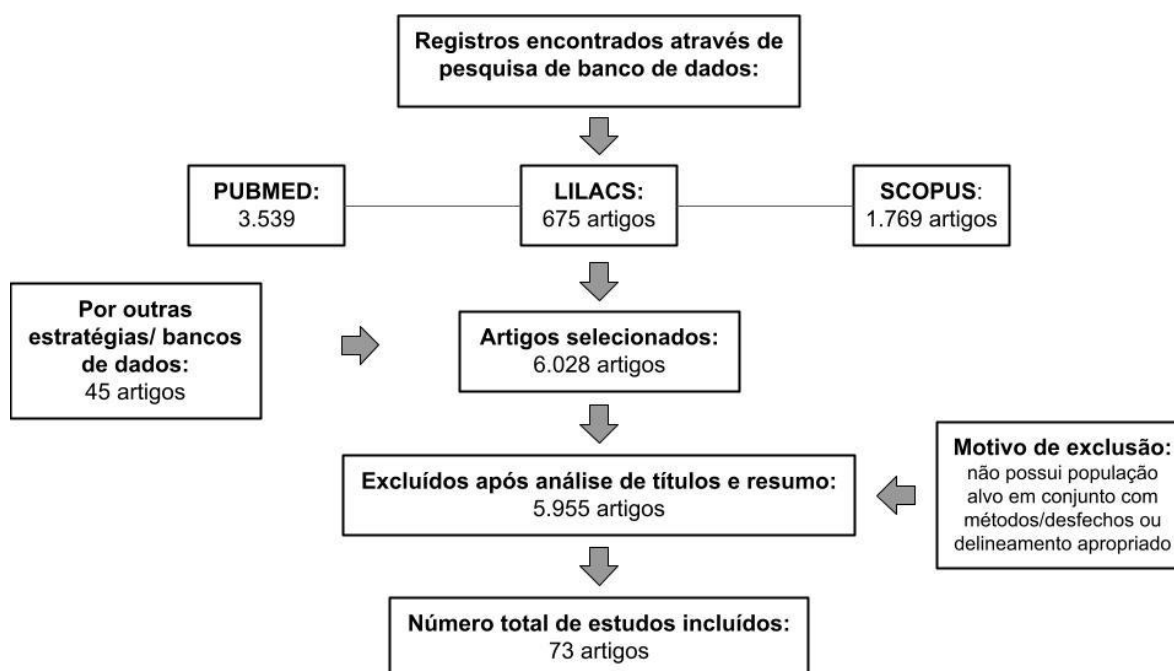


Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações (fonte: autor)

2.2 Esclerose Sistêmica (ES)

Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença reumática caracterizada pela tríade de autoimunidade, dano microvascular e fibrose tecidual (18). Ela é uma doença do

tecido conjuntivo, que afeta a pele, vasos sanguíneos, coração, pulmões, rins, trato gastrointestinal (GI) e sistema musculoesquelético (19). A etiopatogenia da ES é complexa, incluindo lesões por isquemia-reperfusão e toxinas que desencadeiam dano vascular e inflamação com lesão endotelial. A lesão endotelial é acompanhada de remodelação vascular progressiva causando ativação de imunidade inata e adaptativa, produção de citocinas e autoanticorpos, bem como de diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, produzindo quantidades excessivas de colágeno. O tecido conjuntivo é remodelado, culminando no desenvolvimento de fibrose tecidual progressiva (3,4,20).

Quanto à classificação, geralmente a doença é categorizada conforme a extensão do acometimento cutâneo, nos seguintes subtipos: ES forma cutânea difusa (espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos e inferior à face), ES forma cutânea limitada (espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, incluindo face) e ES *sine scleroderma* (acometimento visceral exclusivo, não havendo acometimento cutâneo pela doença) (21). As manifestações clínicas, a história natural e a sobrevida desses pacientes são amplamente variáveis e, em geral, relacionadas ao subtipo de doença e a presença de diferentes autoanticorpos. 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 predominante (5).

2.2.1 Critérios de diagnóstico, epidemiologia, prognóstico e tratamento na ES

Considerando contemplar as formas precoces da doença, LeRoy e Medsger (2001) criaram critérios atualizados para diagnóstico, propondo assim, que o paciente seja classificado capilar e sorológico positivo (uma sorologia seletiva para ES) (22). Estes critérios utilizam o fenômeno de Raynaud (FRy) como “primeiro sintoma”, podendo ser evidenciado de forma objetiva associado à capilaroscopia periungueal (CPU) com padrão típico (SD) ou à presença de autoanticorpos. Ou

então, FRy evidenciado de forma subjetiva associado a CPU com padrão SD em conjunto com autoanticorpos específicos (e.g., anti-Scl-70, anti-centrômero e anti-RNA polimerase III) (22).

Em 2013, Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (*European Alliance of Associations for Rheumatology* - EULAR) e o Grupo Europeu de Ensaios e Pesquisas sobre Esclerodermia (*Scleroderma Trial and Research* - EUSTAR) publicaram os novos critérios de classificação para ES (23), 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 (mais detalhes na Tabela 1):

Tabela 1 - Critérios de classificação da ES

Critérios de classificação da ES			
ACR/ EULAR 2013	Apresentar ≥ 9 pontos	Espessamento cutâneo proximal às metacarpofalangeanas	9
		Espessamento cutâneo dos dedos (apenas maior escore):	
		<i>Puffy fingers</i>	2
		Esclerodactilia (distal às MCF e proximal às IFP - 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 Antipoisomerase 1 (anti-Scl70) OU anti-RNA polimerase III	3

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; MCP: Articulações metacarpofalangeanas; PIP: Articulações interfalangeanas proximais; ES: Esclerose Sistêmica

A presença de espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas soma nove pontos, sendo considerada suficiente para a classificação. Além disso, esse critério considera também o tipo de acometimento cutâneo, tipo de lesões nas pontas dos dedos, telangiectasias, FRy, anormalidades na CPU, presença de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou doença intersticial pulmonar (DIP) e autoanticorpos específicos para ES (23).

A ES possui uma etiologia pouco conhecida na qual é sugerida uma causa multifatorial, possivelmente desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos (24). No Brasil, estima-se uma prevalência de 100 casos por milhão de habitantes, demonstrada em estudo de Horimoto *et al.* (2017) (25) na população de Mato Grosso do Sul uma prevalência de aproximadamente 105,6 casos por milhão de habitantes, enquanto a incidência anual foi de 11,9 novos casos por milhão de habitantes. Em relação a sua mortalidade, C-F Kuo *et al.* (2011) (26) estimaram uma taxa três vezes maior do que a população nacional em Taiwan, sendo 27,4% destas mortes causadas pelo acometimento visceral, que atinge principalmente o sistema pulmonar. Sugere-se uma idade de início a partir dos 45 anos, com maior prevalência em mulheres (27), na qual os pacientes negros são atingidos de forma mais grave, com uma probabilidade maior de manifestar a doença de forma difusa em torno de 4 vezes que os pacientes brancos (28).

O diagnóstico é feito a partir de dados clínicos, epidemiológicos e de exames complementares, sendo, geralmente, baseado nos critérios de classificação vigentes (EULAR) (23). A partir da extensão do acometimento cutâneo, o paciente é classificado em uma das seguintes formas: limitada, difusa ou *sine scleroderma*. Na forma limitada, a esclerodermia está presente distalmente a cotovelos, joelhos e em face, enquanto na forma difusa, também estão acometidos tronco e regiões proximais dos membros. Na forma *sine scleroderma*, não se identifica esclerodermia ao exame físico (23).

Em relação ao padrão da doença e características clínicas, podemos destacar o fenômeno de Raynaud, sendo a manifestação clínica mais frequente no início da doença e comum em todos os subtipos de ES. Ainda, o fenômeno de Raynaud pode ser grave e evoluir para úlceras com maiores complicações. Outras alterações comuns são o desenvolvimento de fibrose cutânea (esclerodermia significa literalmente “pele dura”) e contraturas que afetam os tendões e tecidos subcutâneos, bem como, a pele e o sistema musculoesquelético (3). Em relação à complicações viscerais comuns, destaca-se o acometimento do trato gastrointestinal, afetando diretamente a nutrição destes pacientes. Por fim, alterações vasculares, incluindo Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e crise renal

esclerodérmica (*scleroderma renal crisis* - SRC) também são comuns na ES (3,29). Quase todos os pacientes têm doença esofágica sintomática e é geralmente tratada de forma eficaz com inibidores da bomba de prótons, muitas vezes em doses mais altas do que o padrão como terapia de longo prazo (3,30). Outras manifestações viscerais típicas incluem crise renal (uma das principais causas de morte associada à ES, em grande parte pelo desenvolvimento de SRC), fibrose pulmonar (principal causa de morte e presente na maioria dos pacientes) e doença cardíaca (as manifestações cardíacas da ES incluem pericardite, anormalidades de condução e inflamação ou fibrose miocárdica) (3,29).

Em relação ao tratamento, observa-se uma grande variedade de acordo com a manifestação da doença e suas complicações. No entanto, a presença universal de envolvimento da pele e fenômeno de *Raynaud* significa que essas condições merecem considerações separadas (3). Muitos tratamentos foram avaliados para o envolvimento da pele, revelando a importância em sua aplicação. Essa importância decorre do fato de que a extensão e a gravidade do envolvimento da pele demonstraram associação a um risco reduzido de envolvimento de novos órgãos internos, melhora das atividades da vida diária e redução da morbidade (31). Assim, foi sugerido que o desenvolvimento de um tratamento que modifica o envolvimento da pele, pode afetar outros desfechos da doença (32). Porém, os estudos ainda são limitados, fazendo-se necessário mais investigações para confirmar o tratamento ideal para pacientes com ES.

A grande quantidade de alterações clínicas e efeitos do tratamento levam os pacientes à inflamação sistêmica. Esta inflamação pode levar a um prejuízo nutricional, diminuição da qualidade de vida e limitação funcional, tornando a ES um fator de risco para disfunções na composição corporal e densidade mineral óssea (33–35).

2.2.2 Manifestações clínicas no sistema musculoesquelético na ES

A composição corporal é constituída por tecido adiposo, musculatura, ossos e água, que formam a massa corporal (36–38). Além disso, a massa óssea pode ser quantificada pela densidade mineral óssea (DMO), sendo descrita pela

quantidade de minerais que existem em um volume de tecido ósseo. A medição da DMO é comumente baseada em DXA, usando a medida de DMO na coluna, quadril ou punho para diagnóstico de osteopenia e osteoporose (osteopenia: *T-score* entre -1 e -2,5; osteoporose: *T-score* menor que -2,5) (39–41).

Tanto a composição corporal, quanto a DMO possuem pontos de corte para populações saudáveis, com o intuito de definir valores adequados para diagnóstico de possíveis anormalidades na composição corporal e densidade mineral óssea (e.g., osteoporose, miopenia, obesidade e desnutrição). Pacientes com ES apresentam alto risco para osteoporose, baixa massa muscular (também definido como miopenia (42) e desnutrição. Este é o resultado de múltiplos fatores que incluem inflamação crônica, má absorção gastrointestinal causando desnutrição, imobilização causada por prejuízo da capacidade ventilatória, envolvimento articular e contraturas, insuficiência renal, menopausa precoce e uso de medicamentos, tais como os glicocorticoides (33,34,43,44).

Estudos demonstram que parâmetros clínicos como a idade avançada, menopausa, IMC baixo, duração da doença, baixos níveis de vitamina D, espessura de pele e danos microvasculares são fatores de risco para baixa DMO na ES (35,43,45–47) com uma prevalência de osteoporose de aproximadamente 27% (IC 95%: 24–31) nesta população (47). Além da DMO, a massa livre de gordura (do inglês *fat-free mass-FFM*) e a massa gorda (do inglês *fat mass-FM*) também apresentam alterações nesta população quando comparadas a indivíduos saudáveis (35,48). Assim, tornam-se relevantes mais investigações em relação à composição corporal desta população, em especial a déficits de massa muscular esquelética apendicular (*appendicular skeletal muscle mass-ASM*) (33,43).

Até o momento, pelo que identificamos na revisão da literatura, apenas um estudo avaliou a miopenia (baixa massa muscular) isoladamente na ES. Em estudo retrospectivo de nosso grupo, da Rocha DS *et al.* (49) avaliaram a miopenia e a mioesteatose em 107 pacientes com diagnóstico de ES. A miopenia foi definida como baixa massa muscular, enquanto a mioesteatose foi definida como baixa qualidade muscular. Através da tomografia computadorizada foi encontrada uma prevalência de miopenia/mioesteatose de 75,7% em pacientes com ES através dos

índices: área do músculo esquelético (SMA), índice do músculo esquelético (SMI) e atenuação da radiação do músculo esquelético (SMRA). Em relação à sarcopenia, há um número maior de publicações (dependendo do critério a ser utilizado, o paciente precisa apresentar uma dinapenia e miopenia em conjunto para diagnóstico de sarcopenia). Essa variação de critério e métodos impacta diretamente na prevalência de sarcopenia encontrada na ES, podendo chegar de 16 a 42% (7).

2.3 Sarcopenia

A sarcopenia é definida historicamente pela perda de massa muscular progressiva com o avançar da idade, e foi denominada por Irwin Rosenberg como sarcopenia em 1989 (Grego: “*sarx*” ou carne + “*penia*” ou perda) (50). Já em 2019, a sarcopenia foi definida como uma doença de perda de massa muscular pelo Grupo Europeu de Trabalho sobre Sarcopenia em Idosos (*European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP*) (8) na qual seu diagnóstico atual também avalia a perda de força muscular e descreve a sarcopenia severa em casos de baixo desempenho físico (EWGSOP2) (7). Na última revisão do consenso, o EWGSOP2 usa baixa força muscular como o parâmetro primário para diagnóstico de sarcopenia. Na qual, quando detectada, é considerada sarcopenia provável (7). O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular. Já o desempenho físico é avaliado para diagnosticar uma possível sarcopenia severa (EWGSOP2) (7).

Seguindo a linha do EWGSOP, o Grupo Asiático de Trabalho Asiático sobre Sarcopenia (*Asian Working Group for Sarcopenia - AWGS*) se reuniu pela primeira vez no ano de 2014 para definir a sarcopenia como “perda de massa muscular relacionada à idade, além de baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico” e definir seus próprios pontos de corte (51). Este mesmo grupo fez uma revisão do seu consenso, onde definiu a sarcopenia a partir do diagnóstico primário de baixa massa muscular (52). A partir da detecção de baixa massa muscular, o AWGS confirma o diagnóstico de sarcopenia a partir da baixa força ou baixo desempenho físico (mais detalhes na Tabela 2):

Tabela 2 - Diagnóstico de sarcopenia

	Pré-sarcopenia	Sarcopenia	Sarcopenia grave
EWGSOP2	↓ Força Muscular	↓ Massa Muscular	↓ Desempenho Físico
AWGS2	↓ Massa Muscular	↓ Força Muscular ou ↓ Desempenho Físico	↓ Força Muscular + ↓ Desempenho Físico

EWGSOP2: Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia 2; AWGS2: Grupo de Trabalho Asiático sobre Sarcopenia 2

Ainda, o EWGSOP2 (7) recomenda o uso do questionário SARC-F como uma forma de obter sinais característicos de sarcopenia. O SARC-F pode ser usado prontamente em serviços de saúde comunitários e outros ambientes clínicos. O SARC-F é um questionário de 5 itens que é autor relatado pelos pacientes como uma triagem para o risco de sarcopenia (7). Na ES, Hax *et al.* (2021) (12) compararam o uso de 4 ferramentas de triagem (SARC-F, SARC-Cal, SARC-F+EBM e *Ishii Test*) em relação ao diagnóstico padrão ouro proposto pelo EWGSOP2 (7). Neste estudo o SARC-F+EBM (algoritmo de pontuação que utiliza o questionário SARC-F, idade e pontos de corte para IMC), apresentou melhor sensibilidade e especificidade em relação ao SARC-F demonstrando ser uma ferramenta de triagem mais adequada a ser adotada na rotina de atendimento de pacientes com ES principalmente considerando os aspectos de acurácia diagnóstica e em relação à viabilidade na prática clínica (12).

2.3.1 Métodos de avaliação de Força Muscular

Como método de avaliação de força muscular, o EWGSOP2 recomenda duas maneiras de fácil aplicabilidade e baixo custo: força de preensão manual (FPM) e teste de sentar e levantar da cadeira. O teste de FPM é um preditor de grande impacto para os pacientes. Estudos demonstram que uma baixa força muscular [também conhecida como dinapenia (53)] pelo teste de FPM é um alto fator de risco para internações hospitalares, limitações funcionais, má qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade em idosos (54). Para uma medição precisa e fidedigna da força de preensão, o dinamômetro deve estar calibrado em condições de avaliação conforme a população de referência do avaliado (55). Como ponto de

corde, o EWGSOP2 utiliza valores de <16 kg para mulheres e <27 kg para homens para baixa força muscular, enquanto o AWGS2 define pontos de corte com valores mais altos: <18 kg para mulheres e <28 kg para homens (7,52).

Em relação ao teste de sentar e levantar da cadeira, é um teste amplamente estudado na literatura e utilizado na prática clínica, com diversidade em seus protocolos (5 repetições, 10 repetições, 30 segundos e 1 minuto, entre outros) e pontos de corte (56). O teste consiste em sentar e levantar da cadeira o mais rápido possível dentro de uma faixa de tempo ou com um número de repetições determinadas (56). De acordo com o EWGSOP2 e o AWGS2, para avaliação de força muscular, este teste deve ser realizado por meio de 5 repetições. O EWGSOP2 utiliza este teste para avaliação de força muscular definindo baixa força muscular quando o indivíduo realiza o teste acima de 15 segundos. Por outro, o AWGS2 utiliza este mesmo teste para avaliação de desempenho físico com o mesmo ponto de corte do EWGSOP2 (>15s) (7,52).

2.3.2 Métodos de avaliação de composição corporal

Conceitualmente, existe uma diversidade de modelos de compartimentos de composição corporal. Sendo amplamente utilizados os modelos de dois compartimentos (2-C): massa magra (livre de gordura e constituída por proteínas, água intra/extracelular e conteúdo mineral ósseo) e massa gorda (gordura corpórea). O modelo de três compartimentos (3-C), que se divide em massa óssea, massa gorda e massa magra, e o modelo de quatro compartimentos (4-C) onde a massa magra é dividida em compartimentos de proteína e água (como visto na Figura 2 (36–38)).

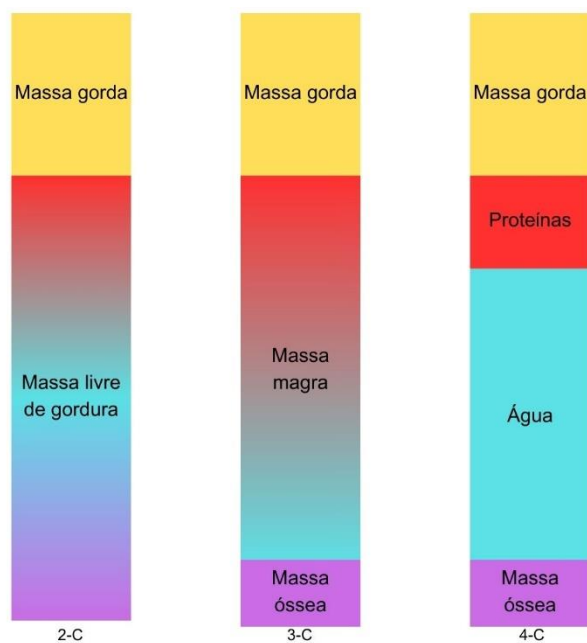


Figura 2 - Modelos de compartimentos de composição corporal [adaptado Maeda SS. et al. (2022) (38)]

Nos modelos de compartimentos, a análise de composição corporal varia em relação aos seus métodos de avaliação. De acordo com Duren *et al.* (2008) (57), os métodos de avaliação podem ser divididos de três maneiras: método direto, método de critério e método indireto. Os métodos diretos são aqueles que avaliam o nível atômico até o nível celular (como ativação de nêutrons, diluição de isótopos e contagem corporal total) (57,58). O termo método de critério diz respeito aos métodos de avaliação de composição corporal que medem uma propriedade do corpo, como sua densidade, ou descrevem quantidades e distribuições de tecidos esqueléticos, musculares e adiposos por meio de raios-X ou técnicas de imagem magnética (57,58). Os métodos de critério incluem densitometria, tomografia computadorizada de raios X (TC), ressonância magnética (MRI) e DXA.

Tabela 3 - Descrição métodos de avaliação de composição corporal

	Ferramenta (descrição)	Prós	Contras
2-C	Método Indireto	Acessibilidade	Depende da experiência do avaliador e não aplicável em todas populações
	Método Indireto	Método rigoroso com precisão, não depende habilidades técnicas e fornece informações de água intra/extracelular e ângulo de fase	Diversidade em equipamentos (marcas), hidratação dificulta a precisão, pode subestimar a massa gorda
3-C	Método de critério	Altamente preciso e consistente, amplamente utilizado em pesquisas clínicas	Difícil acesso na prática clínica, exame com valores elevados que necessitam habilidades técnicas do avaliador, não fornece informações sobre a água corporal.
4-C	Método direto	Alta precisão (padrão ouro)	Não é acessível

2-C: dois compartimentos; 3-C: três compartimentos; 4-C: quatro compartimentos; BIA: bioimpedância elétrica e; DXA: absorciometria de raios-x de dupla energia.

Os métodos indiretos, incluindo antropometria e análise de bioimpedância elétrica (BIA), fornecem estimativas ou índices de composição corporal com base em resultados de métodos diretos ou métodos de critério (57,58). O métodos indiretos tendem a ter erros preditivos maiores e sendo afetados pela especificidade da amostra e pelas condições da doença (57,58).

Nos métodos de avaliação da composição corporal, alguns avaliam especificamente a massa muscular, como a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC), a absorciometria de raios-X de energia dupla (DXA) e a bioimpedância elétrica (BIA) (7,59). Esses métodos têm boa validade, concordância e também são amplamente utilizados (7). A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são mais sofisticadas para avaliação não invasiva da quantidade/massa muscular, porém necessitam com altos custos e necessidade de profissionais qualificados para manejo dos equipamentos (9). Já a DXA é uma ferramenta que torna-se mais comum entre pesquisadores pois possui

valores mais acessíveis em relação aos anteriores, porém fugindo ainda da prática clínica com dificuldades em relação ao acesso/viabilidade e com possíveis limitações em relação à marcas e hidratação dos indivíduos (7,10). Com estes impeditivos, surge a necessidade de investigações acerca de ferramentas de avaliação corporal com menores valores e maior viabilidade/acessibilidade na prática clínica.

Como um possível método, com facilidade de acesso e baixo custo, aparece a BIA, um método que estima a massa muscular com base na condutividade elétrica de corpo inteiro (7). A BIA possui algumas limitações enquanto a sua avaliação da composição corporal, pois a descarga elétrica avalia a quantidade de água intramuscular, dificultando a diferenciação entre massa muscular e órgãos internos, além da grande variação de marcas (7,60). Embora haja limitações, a BIA é um equipamento com valores mais acessíveis, baixo risco, amplamente disponível e por muitas vezes portátil (7).

Vários estudos comparam a avaliação da composição corporal por BIA em relação à DXA em busca de possíveis validações, porém existem limitações quanto ao modelo, marca do equipamento e equações utilizadas, dificultando a extrapolação para outras populações (61–63). Existe normalmente uma tendência para a BIA sobestimar a FFM ou a massa muscular e subestimar a FM e a sua percentagem (61,64,65). No que respeita à massa muscular, existem ainda mais limitações, pois nem todos os equipamentos efetuam esta análise segmentar e existem confusões quanto à nomenclatura: massa muscular esquelética (*skeletal muscle mass* - SMM) e massa muscular esquelética apendicular (ASM), dificultando a comparação com a DXA (64). Como alternativa, os novos modelos de BIA apresentam uma análise segmentar para análise da massa magra dos membros superiores e inferiores, mas há variações nos modelos de DXA comparados, levantando dúvidas sobre sua utilidade (61,64).

Em um estudo para validação da BIA, Karelis *et al.* (2013) (60) avaliaram uma população de 145 indivíduos (idade, $44,6 \pm 20,0$ anos; IMC, $24,5 \pm 3,8$ kg/m²), com as medidas de composição corporal (massa gorda, % de gordura corporal, e , *fat-free mass index*-FFMI total, FFMI de tronco e FFMI apendicular) usando DXA e

BIA (via aparelho *Inbody 230*). Os resultados demonstraram fortes associações entre os dois métodos para massa gorda, % de gordura corporal, FFMI total e tronco FFMI ($r = 0,94-0,99$) com exceção da FFMI apendicular. Além disso, o estudo demonstrou moderada associação entre os dois métodos para FFMI apendicular ($r = 0,63$). Em conclusão, o estudo indicou que a BIA pode ser um dispositivo útil para medir a massa gorda, % de gordura corporal e massa livre de gordura (exceto para mulheres) em adultos saudáveis. Além disso, parece haver um viés de diferença sistemático para a estimativa de FFM de tronco ($-2,3 \pm 1,8$ kg) e FFM apendicular ($-17,4 \pm 13,6$ kg) entre DXA e BIA em homens e mulheres.

Em estudo com avaliação de 1.587 idosos, Cheng KYK *et al.* (2021) (64) compararam medidas de índice de massa muscular esquelética (ASMI) entre análise de BIA e DXA para diagnóstico de sarcopenia segundo o AWGS2 (52). BIA superestimou o ASMI, apresentando diferença média de $3,0 \pm 0,4$ kg/m² dependendo do modelo a ser utilizado (*InBody 720* ou *120*). Os autores ajustaram os valores usando uma equação de predição reduzindo a diferença média para $-0,02 \pm 0,3$ kg/m² na validação cruzada por regressão multivariada.

Em relação à avaliação da composição corporal via BIA para a população de ES, são poucos os estudos encontrados. Entre eles, Krause *et al.* (2020) (66) analisaram o estado nutricional em 124 pacientes com ES e 295 indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e IMC por BIA. O estudo avaliou o risco nutricional e envolvimento gastrointestinal dos pacientes com ES, porém, o estudo não comparou a análise de BIA com métodos mais robustos (como análise por DXA) para uma possível validação.

Por outro lado, Spanjer *et al.* (2017) (11) avaliaram FFM em 72 pacientes com ES e compararam os valores de BIA com os valores de DXA. Os resultados demonstraram uma alta concordância da avaliação por BIA para massa magra (FFM) ao nível de grupo, enquanto ao nível individual BIA superestimou a medida de FFM, com uma variação nos limites de concordância de $\pm 4,6$ kg na FFM comparando BIA com DXA. Porém, o estudo apresentou diversas limitações, como, por exemplo, a exclusão de três pacientes com valores extremos, onde os autores alegaram que os resultados não eram aplicáveis a todos os pacientes com ES e

uma baixa concordância para a massa gorda comparando as avaliações por BIA e DXA.

Outros métodos são recomendados, como circunferências de panturrilha, de pescoço e a espessura do músculo adutor do polegar (7), mas a análise por ultrassonografia parece um método promissor para avaliação de massa muscular de forma segura. Esse método é utilizado para avaliar a massa muscular em doenças neuromusculares, sarcopenia e até mesmo pacientes à beira do leito (7,9,67). Esta avaliação já possui recomendações para padronização de medidas para espessura muscular e ângulo de penetração (68).

Em relação à análise de US em pacientes com ES, Sari *et al.* (2021) (69) avaliaram um total de 93 pacientes. A ASM foi calculada usando uma análise de BIA multifrequencial (Quadscan 4000; Bodystat, Ventura, CA) e ajustada para a altura². Os resultados indicaram uma prevalência de baixa massa muscular para os pacientes com ES, apresentando um risco especial para essa condição àqueles que possuíam a doença difusa. A avaliação por US apresentou correlações fracas e moderadas com a avaliação de composição corporal por BIA, as medidas da região abdominal e da panturrilha avaliadas por US apresentaram-se como um método de triagem para detectar baixa massa muscular devido à sua alta sensibilidade (93,2%) e valor preditivo negativo (97,9%).

2.3.3 Métodos de avaliação de Desempenho Físico

Em relação a avaliação do desempenho físico, tanto EWGSOP2 quanto AWGS2 possuem uma variedade maior de testes, variando em relação à sua aplicabilidade e pontos de corte (7,52). A bateria de testes *Short Physical Performance Battery* é mencionada entre os dois grupos, apresentando pontos de corte diferentes (EWGSOP2 define baixo desempenho físico para <8 pontos, enquanto AWGS2 define como menos <9 pontos). Essa bateria é composta por teste de equilíbrio, velocidade de marcha e teste de sentar e levantar. Sendo de fácil aplicabilidade, curta duração e sem custo. Outra ferramenta mencionada entre os dois grupos é a velocidade de marcha por um percurso de 6 metros (baixo desempenho: EWGSOP2 <1.0 m/s; AWGS2: ≤0.8 m/s) (7,52).

O EWGSOP2 (7) ainda menciona o teste *timed-up-and-go* com ponto de corte de ≥ 20 segundos para levantar da cadeira, dar a volta em um cone com 3 metros de distância e sentar novamente da cadeira, e o teste de caminhada de 400 metros, definindo um baixo desempenho físico para os participantes que não conseguirem caminhar o trajeto, ou levarem mais de 6 minutos para completar o teste. Como mencionado anteriormente, o AWGS2 (52), utiliza o teste de sentar e levantar da cadeira isoladamente como um teste de desempenho físico. Com ponto de corte de baixo desempenho físico ≥ 12 segundos para realizar o teste.

2.4 Sarcopenia na ES

Embora estudos tenham avançado na investigação de sarcopenia em pacientes com ES, os dados na literatura ainda são escassos e com divergências. Hyo Jin Na *et al.* (2020) (70) e Santo *et al.* (2022) (13) apresentaram revisões integrativas com a prevalência de sarcopenia em diversas doenças autoimunes. Hyo Jin Na *et al.* (2020) encontraram 38 estudos: incluindo a ES (3), artrite reumatoide (12), espondiloartrites (2), artrite psoriásica (2), lúpus eritematoso sistêmico (1), doença inflamatória intestinal (5), doença de Crohn (10), diabetes autoimune (2) e doença hepática autoimune (1). Já Santo *et al.* (13), encontraram cinco estudos de prevalência de sarcopenia na ES. É importante destacar, que este tópico tem uma relevância contemporânea, com suas primeiras publicações datadas em 2018, enfatizando a importância sobre o tema. Ainda, em relação ao diagnóstico de sarcopenia, observa-se uma diferença entre os critérios, principalmente em relação ao consenso atual (7).

No primeiro estudo sobre o tema, Caimmi *et al.* (2018) (14) avaliaram a prevalência de sarcopenia e a associação potencial de desnutrição em uma coorte de 140 pacientes. A avaliação da composição corporal foi feita por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) e a sarcopenia foi avaliada por equação sugerida por Baumgartner *et al.* (1998) (71) utilizando o Índice de Massa Muscular Esquelética (ASMI), ou seja, massa muscular esquelética apendicular/altura ao quadrado (kg/m^2). A sarcopenia foi diagnosticada em 20,7% dos pacientes, na qual 37,9% também apresentavam desnutrição.

Já Siegert *et al.* (2018) (15) avaliaram 129 pacientes com ES. A medição da composição corporal foi feita por DXA e a seguir foi usada a equação de massa magra apendicular (*Appendicular Lean Muscle Mass - ALM*) dividida pela altura ao quadrado ($ALM/altura^2$) para definição de baixa massa muscular. Já em relação à definição de baixa força muscular, foram utilizadas medidas de cortes na força de preensão manual (FPM) estratificada com índice de massa muscular (IMC). A sarcopenia apresentou uma prevalência de 22,5%.

Ainda, Corallo, *et al.* (2019) (16) avaliaram um total de 62 pacientes. A avaliação da composição corporal foi realizada por DXA posteriormente utilizando o ASMI derivado da equação de $ALM/altura^2$. Já a medida a força muscular por realizada por FPM, na qual foi medida por meio pela força máxima isométrica por dinamômetro de FPM. Considerando o apenas ASMI, a prevalência de sarcopenia nessa população foi de 42%, e após o teste de força muscular (valores de cortes: <30 para homens e <20 para mulheres) a prevalência aumentou para 54,8%.

No ano de 2020, Paolino *et al.* (2020) (17), avaliaram a composição corporal via DXA em 43 pacientes com ES e 43 indivíduos controles pareados. O critério de diagnóstico de sarcopenia foi baseado no EWGSOP (8), na qual foi usada a equação de Baumgartner *et al.* (1998) (71) para cálculo da RSMI. Sarcopenia foi encontrada em 23,2% dos pacientes com ES e com uma prevalência significativamente maior do que o grupo controle. Além disso, os autores demonstraram uma forte ligação entre a gravidade da insuficiência microvascular local e acometimento muscular.

Em estudo publicado pelo nosso grupo, Hax *et al.* (2021) (12) compararam o uso de ferramentas para triagem de sarcopenia em 94 pacientes do ambulatório de ES. A prevalência de sarcopenia foi diagnosticada segundo a consenso atual EWGSOP2 (7), na qual a baixa força muscular é o critério primário para uma possível sarcopenia, seguido da baixa quantidade/qualidade muscular para a confirmação do diagnóstico, e por fim o desempenho físico para definir uma possível sarcopenia grave. A prevalência de sarcopenia foi identificada em 15 (15,9%) e provável sarcopenia em 22,6% de 94 pacientes (mais informações em tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência de Sarcopenia na ES

Autor	País	Amostra (n)	Mulheres (n)	Idade (anos)	Duração da doença (anos)	Critério	Métodos	Prevalência
Caimmi <i>et al.</i> (2018)	Itália	141	119	63,0 ± 13,0	13,3 ± 7,2	ASMI	DXA	20,70%
Siegert <i>et al.</i> (2018)	Alemanha	129	118	60 (28,0–83,0)	7,0 (0,0–4,0)	EWGSOP	BIA e FPM	22,50%
Hax <i>et al.</i> (2019)	Brasil	94	87	60,5 ± 10,3	-	EWGSOP2	DXA, FPM e SPPB	15,90%
Corallo <i>et al.</i> (2019)	Itália	62	54	62,0 (32,0–78,0)	8,0 (6,0–14,0)	EWGSOP	DXA e FPM	42,00%
Paolino <i>et al.</i> (2020)	Itália	43	36	64,1 ± 11,2	10,23 ± 6,0	EWGSOP	DXA	23,26%
Sangaroon <i>et al.</i> (2022)	Tailândia	180	119	58,77 ± 9,38	6,23 ± 5,27	AWGS	DXA, FPM e TC6 min	22,80%

N: número; EWGSOP2: Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia; DXA: absorciometria de raios-X de dupla energia; FPM: força de prensão manual; SPPB: bateria curta de performance física - Short Physical Performance Battery; BIA: bioimpedância elétrica; ASMI: índice de massa muscular esquelética apendicular; AWGS: Grupo de Trabalho Asiático sobre Sarcopenia ;TC6 min: teste de caminhada de 6 minutos

De nosso conhecimento, o último estudo publicado sobre o tema, Sangaroon *et al.* (2022) (72), avaliaram 180 pacientes com ES, conforme o consenso asiático de sarcopenia (AWGS). Neste consenso, a avaliação primária para diagnóstico é a massa muscular (na qual foi avaliada por DXA). Em seguida foram avaliadas a força muscular (por FPM) e o desempenho físico (teste de caminhada de 6 minutos), no qual, o baixo rendimento em um destes apresenta um diagnóstico de sarcopenia. O estudo encontrou uma prevalência de sarcopenia em 22,8% dos pacientes, com uma sarcopenia severa de 17%.

3. MARCO CONCEITUAL

A Esclerose Sistêmica (ES) acomete diversos tecidos e órgãos, podendo levar os pacientes à uma menor força e massa muscular, em consequência à sarcopenia. Os estudos demonstram uma variação na prevalência de sarcopenia em pacientes com ES, sendo presente em cerca de 16-42% com critérios variados em seu diagnóstico.

Assim, reforça-se a necessidade de ferramentas que possam avaliar a quantidade de massa muscular de maneira prática, com segurança e validade. A bioimpedância elétrica (BIA) é uma ferramenta que se destaca por sua praticidade clínica, porém sem validação para pacientes com ES. Este estudo busca validar a BIA como um método de avaliação de massa muscular para pacientes com ES a partir de comparações com a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) para um possível diagnóstico de sarcopenia.

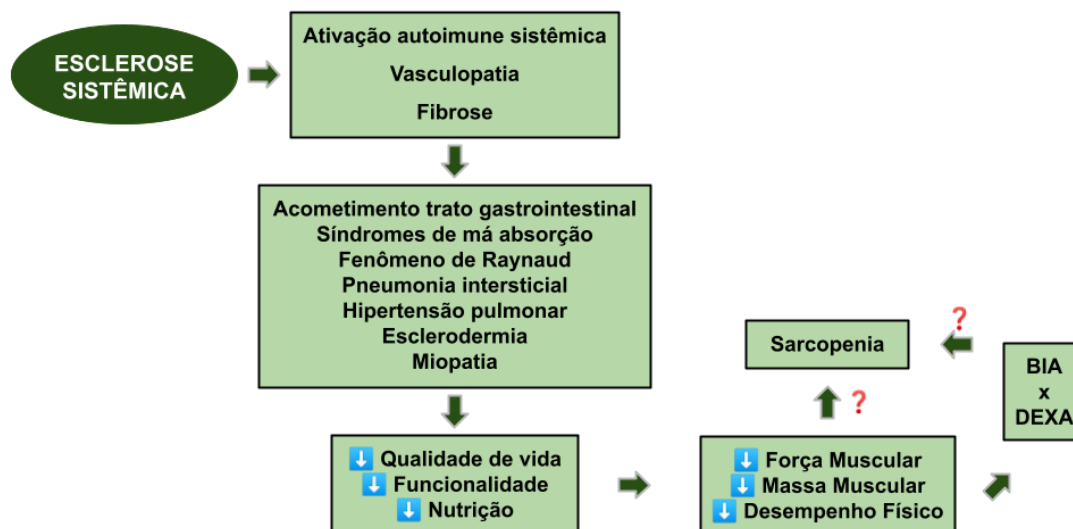


Figura 3 - Marco teórico (fonte: autor)

4. JUSTIFICATIVA

A grande quantidade de alterações clínicas diminui a qualidade de vida dos pacientes com esclerose sistêmica (ES), causando inflamação sistêmica, limitação funcional e prejuízo nutricional. Por isso, pacientes com ES apresentam fator risco para desenvolvimento de sarcopenia (73). Estudos prévios sugerem uma sarcopenia em torno de 16-42% de prevalência para estes pacientes variando conforme a definição e ferramenta utilizada para diagnóstico (12,14–17,70). As novas recomendações para diagnóstico trazem diversas ferramentas para avaliação de massa muscular, com as ferramentas “padrão ouro” apresentando dificuldade de aplicabilidade clínicas devido ao difícil acesso, altos custos e requisitos técnicos. Este estudo procura preencher uma lacuna na pesquisa médica ao investir a aplicação da bioimpedância elétrica como ferramenta acessível e confiável para avaliação de massa muscular em pacientes com ES.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

- Comparar BIA e DXA na avaliação de composição corporal de pacientes com esclerose sistêmica.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a concordância na avaliação de massa muscular por BIA e DXA;
- Estimar a prevalência de sarcopenia em pacientes ambulatoriais com esclerose sistêmica;
- Avaliar a acurácia diagnóstica de BIA para identificação de baixa massa muscular;
- Investigar a associação entre componentes da sarcopenia e as manifestações clínicas da esclerose sistêmica.

6. REFERÊNCIAS

1. Alan Silman, Josef Smolen, Michael Weinblatt, Michael Weisman, Marc Hochberg EG. *Rheumatology*. Sixth. Elsevier, organizador. Philadelphia; 2015.
2. Gary Firestein, Ralph Budd, Sherine E Gabriel, Iain B McInnes JO. Kelley and Firestein's *Textbook of Rheumatology*. Ninth. Elsevier, organizador. Philadelphia; 2013.
3. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(3):134–44.
4. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):516–24.
5. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. novembro de 2000;43(11):2437–44.
6. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2017;469(5–6):573–91.
7. 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*. 1 de janeiro de 2019;48(1):16–31.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
9. 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):1–10.
10. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269–78.
11. Spanjer MJ, Bultink IEM, de van der Schueren MAE, Voskuy AE. Prevalence of malnutrition and validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(6):1008–12.
12. Hax V, Do Espírito Santo RC, Dos Santos LP, Farinon M, De Oliveira MS, Três GL, et al. Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis. *PLoS One*. 2021;16(1 January):1–13.
13. Santo RC do E, Baker JF, Santos LP dos, Silva MMM da, Xavier RM. Sarcopenia in Immune-Mediated Rheumatic Diseases—Review. *JCR J Clin Rheumatol*. 3 de novembro de 2022;Publish Ah.
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, Buttgereit 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. 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.
17. Paolino S, Goegan F, Cimmino MA, Casabella A, Pizzorni C, Patanè M, et al. Advanced microvascular damage associated with occurrence of sarcopenia in systemic sclerosis patients: results from a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 38 Suppl 1(3):65–72.
18. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. outubro de 2017;390(10103):1685–99.
19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. agosto de 2017;76(8):1327–39.
20. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 25 de outubro de 2011;8(1):42–54.
21. Carwile LeRoy E, 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.
22. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573–6.
23. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55.
24. Herrick AL, Worthington J. Genetic epidemiology: systemic sclerosis. *Arthritis Res*. 2002;4(3):165–8.
25. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MR da, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):107–14.
26. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: A nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):373–8.
27. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509–37.
28. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. agosto de 2003;48(8):2246–55.
29. Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best*

- Pract Res Clin Rheumatol. junho de 2004;18(3):271–90.
30. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* fevereiro de 2005;34(4):689–702.
 31. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Semin Arthritis Rheum.* fevereiro de 2004;33(4):249–63.
 32. Seibold JR. Clinical trials: types, design, and end-points. *Curr Opin Rheumatol.* novembro de 2001;13(6):512–5.
 33. 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.* 12 de janeiro de 2006;35(5):384–7.
 34. Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clin Exp Res.* 10 de novembro de 2021;33(11):2929–39.
 35. Marighela TF, Genaro P de S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 3 de julho de 2013;32(7):1037–44.
 36. Santos RR dos, Bicalho MAC, Mota P, Oliveira DR de, Moraes EN de. Obesity in the elderly. *Rev Médica Minas Gerais.* 2013;23(1):64–73.
 37. Santana FM, Domiciano DS, Gonçalves MA, Machado LG, Figueiredo CP, Lopes JB, et al. Association of Appendicular Lean Mass, and Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue With Mortality in Older Brazilians: The São Paulo Ageing & Health Study. *J Bone Miner Res.* 28 de julho de 2019;34(7):1264–74.
 38. Maeda SS, Peters BSE, Martini LA, Antunes HKM, Gonzalez MC, Arantes HP, et al. Official position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry: part I (technical aspects)—general concepts, indications, acquisition, and analysis. *Adv Rheumatol.* 20 de dezembro de 2022;62(1):7.
 39. Tanner SB. Dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: new guidelines and concerns. *Curr Opin Rheumatol.* julho de 2011;23(4):385–8.
 40. Tanner B, Moore. A review of the use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in rheumatology. *Open Access Rheumatol Res Rev.* dezembro de 2012;99.
 41. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 28 de outubro de 2022;33(10):2049–102.
 42. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* março de 2011;2(1):1–3.
 43. 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.* 1 de fevereiro de 2013;52(2):296–303.

44. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. fevereiro de 2005;34(4):678–82.
45. Paolino S, Gotelli E, Goegan F, Casabella A, Ferrari G, Patane M, et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. *J Endocrinol Invest*. 24 de fevereiro de 2021;44(2):255–64.
46. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. Assassi S, organizador. *PLoS One*. 16 de setembro de 2015;10(9):e0137912.
47. Tu X, Li C, Zhuang M, Liu L, Xu C, Wang J. High prevalence and risk factors for osteoporosis in 1839 patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 7 de abril de 2023;42(4):1087–99.
48. Radić M, Kolak E, Đogaš H, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Vučković M, et al. Body composition parameters in systemic sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 30 de agosto de 2023;
49. da Rocha DS, Tessari JA, Mainardi NB, Hax V, Gasparin AA, de Oliveira CAV, et al. Assessment of muscle mass using chest computed tomography-based quantitative and qualitative measurements in patients with systemic sclerosis: A retrospective study with cross-sectional and longitudinal analyses. *Semin Arthritis Rheum*. abril de 2023;59:152168.
50. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. *J Nutr*. 1997;127:990–1.
51. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. fevereiro de 2014;15(2):95–101.
52. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. março de 2020;21(3):300-307.e2.
53. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia != Dynapenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. agosto de 2008;63(8):829–34.
54. García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee D-C, et al. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Arch Phys Med Rehabil*. outubro de 2018;99(10):2100-2113.e5.
55. Dias JA, Ovando AC, Külkamp W, Borges JR NG. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida DOI:10.5007/1980-0037.2010v12n3p209. *Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum*. 2011;12(3).
56. Mehmet H, Yang AWH, Robinson SR. What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review. *Disabil Rehabil*. 24 de setembro de 2020;42(20):2828–35.
57. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et

- al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* novembro de 2008;2(6):1139–46.
58. van Marken Lichtenbelt WD, Hartgens F, Vollaard NBJ, Ebbing S, Kuipers H. Body composition changes in bodybuilders: a method comparison. *Med Sci Sports Exerc.* março de 2004;36(3):490–7.
 59. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon L, Rolland Y, Orwoll E, et al. Tools in the assessment of sarcopenia Europe PMC Funders Group. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(3):201–10.
 60. Karelis AD, Aubertin-Leheudre M, Duval C, Chamberland G. Validation of a portable bioelectrical impedance analyzer for the assessment of body composition. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(1):27–32.
 61. Sillanpää E, Cheng S, Häkkinen K, Finni T, Walker S, Pesola A, et al. Body composition in 18- to 88-year-old adults—comparison of multifrequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity.* 5 de janeiro de 2014;22(1):101–9.
 62. Nickerson BS. Agreement between single-frequency bioimpedance analysis and dual energy x-ray absorptiometry varies based on sex and segmental mass. *Nutr Res.* junho de 2018;54:33–9.
 63. Reiter R, Iglseider B, Treschnitzer W, Alzner R, Mayr-Pirker B, Kreutzer M, et al. Quantifying appendicular muscle mass in geriatric inpatients: Performance of different single frequency BIA equations in comparison to dual X-ray absorptiometry. *Arch Gerontol Geriatr.* janeiro de 2019;80:98–103.
 64. Cheng KY, Chow SK, Hung VW, Wong CH, Wong RM, Tsang CS, et al. Diagnosis of sarcopenia by evaluating skeletal muscle mass by adjusted bioimpedance analysis validated with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 4 de dezembro de 2021;12(6):2163–73.
 65. Lee S, Ahn S, Kim Y, Ji M, Kim K, Choi S, et al. Comparison between Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Whole Body Muscle Mass and Appendicular Skeletal Muscle Mass. *Nutrients.* 7 de junho de 2018;10(6):738.
 66. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1951–7.
 67. Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle and Nerve.* 2021;63(4):455–66.
 68. Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, Bauer J, Beaudart C, Beckwée D, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(1):45–59.
 69. Sari A, Esme M, Aycicek GS, Armagan B, Kilic L, Ertenli AI, et al. Evaluating skeletal muscle mass with ultrasound in patients with systemic sclerosis. *Nutrition.* 2021;84.
 70. 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):1–21.
71. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 15 de abril de 1998;147(8):755–63.
 72. Sangaroon A, Foocharoen C, Theerakulpisut D, Srichompoo K, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, et al. Prevalence and clinical association of sarcopenia among Thai patients with systemic sclerosis. *Sci Rep.* 28 de outubro de 2022;12(1):18198.
 73. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* fevereiro de 2017;29(1):43–8.

7. ARTIGO

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados do nosso estudo transversal, a avaliação de composição corporal por bioimpedância elétrica se demonstrou útil e com boa concordância para avaliar a massa muscular, massa gorda e massa livre de gordura quando comparada a DXA.

Em nossa população, a prevalência de sarcopenia em pacientes com esclerose sistêmica foi de 6% utilizando o método de força de preensão manual e ASMI por DXA. Em especial, a medida de ASM por BIA se mostrou acurada (87,5% de sensibilidade e 83,1% de especificidade), quando comparada a ASMI por DXA na avaliação de baixa massa muscular em pacientes com esclerose sistêmica.

Entre os componentes da sarcopenia houve associação entre força muscular, massa muscular e desempenho físico com parâmetros clínicos. Destaca-se o teste de sentar e levantar 5 vezes para avaliar a força muscular de membros inferiores, que apresentou associação com envelhecimento, fragilidade e escore modificado de *Rodnan*, *DLCOc%*, capacidade funcional por HAQ, inflamação por PCR e *sPAP*.

Entre os parâmetros clínicos, destaca-se o HAQ, que em nossa população se associou com força muscular através do teste de preensão manual e do teste de levantar da cadeira, com a massa muscular através da ASM e ASM/IMC, e com o desempenho físico através do SPPB e TUG.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas futuras deste estudo são:

- Projeto de coorte prospectiva em andamento, a fim de acompanhar os pacientes do nosso ambulatório de forma longitudinal na incidência e verificar fatores de risco para sarcopenia;
- Realizar as análises de biomarcadores de perda de massa muscular;
- Analisar a relação do tratamento farmacológico e associações com composição corporal;
- Analisar a relação da sarcopenia com osteoporose/osteosarcopenia;
- Verificar a associação do ângulo de fase por BIA com parâmetros clínicos da esclerose sistêmica;
- Difundir os pontos de corte estabelecidos por nosso estudo para outros centros de esclerose sistêmica, a fim de avaliar sua acurácia com uma população maior.

10. ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do Projeto: 2021-0504

Título do Projeto: Validação da análise de bioimpedância para avaliação da composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é **avaliar a composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica por meio de análise de bioimpedância e exame de densitometria corporal total**. 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 por meio de questionários que se propõem a avaliar a dificuldade para realização de atividades do dia a dia e o seu estado nutricional, assim como o nível de atividade física exercida regularmente.

- Avaliação da composição corporal por meio da realização de análise de bioimpedância e exame de densitometria corporal total. A análise de bioimpedância é realizada através de uma balança digital InBody370s que utiliza correntes elétricas seguras e de baixa intensidade com duração média de 5 minutos. O exame de densitometria tem duração média de 10 minutos e é realizado sem uso de contraste nem medicamento. Você ficará deitado em uma cama que se movimenta para cima e para baixo e desenha a composição do seu corpo na tela do computador.

Todos os procedimentos do estudo serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA e terão duração de aproximadamente 120 minutos.

Além disso, o seu prontuário será consultado para coleta de dados clínicos (como outras doenças, tempo de diagnóstico e medicações em uso) e

resultados de exames de rotina. Por isso, solicitamos sua autorização para realizar esse acesso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Possíveis Riscos: Os riscos vinculados ao estudo no decorrer dos testes, exames e questionários a serem realizados são mínimos. No entanto, os pacientes poderão apresentar algum desconforto durante a realização da densitometria, por ter que ficar deitado por aproximadamente 10 minutos em uma cama. A densitometria apresenta um grau de radiação mínima, menor do que o de uma radiografia de tórax. O tempo gasto para realização de todos os procedimentos da pesquisa também é um possível desconforto associado à sua participação. Também há o risco de quebra de confidencialidade, porém os pesquisadores comprometem-se que os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente e os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes.

Possíveis Benefícios: Não são previstos benefícios diretos aos participantes da pesquisa, porém você contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a esclerose sistêmica e poderá beneficiar no futuro outras pacientes com essa doença. A análise de massa muscular por BIA é uma ferramenta de baixo custo, fácil acesso e não invasiva. Assim, identificar sarcopenia precocemente em pacientes com ES, bem como, revelar os fatores de risco associados é de extrema importância a fim de diminuir os custos públicos com esta doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desista de participar e retire 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 o pesquisador Lucas Denardi Dória no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo 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 2229, 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: Poa _____ de 202_

Anexo 2. Termo de Confidencialidade para o uso de dados



Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Validação da análise de bioimpedância para avaliação da composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica

Lucas Denardi Dória	Cadastro no GPPG
Emerson Pena	
Leonardo Peterson Dos Santos	
Poliana Espíndola Correia	
Fernando Gerchman	
Tayane Muniz Fighera	
Poli Mara Spritzer	
Rafaela Cavalheiro Do Espírito Santo	
Vanessa Hax	
Rafael Mendonça da Silva Chakr	

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Lucas Denardi Dória	
Emerson Pena	
Leonardo Peterson Dos Santos	
Poliana Espíndola Correia	
Fernando Gerchman	
Tayane Muniz Fighera	
Poli Mara Spritzer	
Rafaela Cavalheiro Do Espírito Santo	
Vanessa Hax	
Rafael Mendonça Da Silva Chakr	

Anexo 3. Orientações para teste de Bioimpedância Elétrica

Orientações para teste de Bioimpedância Elétrica

Você deve comparecer no dia __/__/__ às __:__ no **Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Endereço: Hospital de Clínicas de Porto Alegre – entrada pela Rua Protásio Alves – Prédio 21, entrada ao lado da nova emergência.

Você deverá tomar os seguintes cuidados antes de realizar os exames:

- Não ingerir alimentos ou tomar café preto por 4 horas antes da avaliação (após **6 horas** da manhã).
- Não tomar água ou outros líquidos por 2 horas antes da avaliação (após **8 horas** da manhã).
- Não consumir bebida alcoólica 2 dias antes do exame.
- Não fumar por um período mínimo de **12 horas antes do exame**.
- Não realizar exercício físico no dia anterior ao exame.
- Procurar ingerir aproximadamente 2 litros de água no dia anterior à realização do exame.
- Evitar o consumo excessivo de cafeína, chimarrão e chás no dia anterior à realização do exame.
- Caso apresente febre (temperatura maior ou igual a 37,8°C) nos últimos **2 dias** os testes serão remarcados para outra data.
- Caso esteja no **período menstrual**, os testes serão remarcados para outra data.
- Não utilizar meia elástica nem meia-calça no dia do exame. • Utilizar sutiã sem aro metálico ou top no dia do exame.
- Utilizar roupas leves e sem materiais metálicos. Se possível, não utilize calça jeans. A temperatura da sala de exames costuma ser muito baixa, então sugerimos que você traga um casaco para utilizar durante a consulta.
- Levar lanche para comer após realização dos exames.

Anexo 4. Questionário para Avaliação de Capacidade Funcional (HAQ)



Centro de Referência em Artrite Reumatóide - HCPA



QUADRO 1
VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE FUNCIONAL HAQ-20

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01 Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
02 Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
03 Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
04 Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
05 Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
06 Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
07 Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
08 Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
09 Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10 Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11 Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14 Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16 Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19 Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

QUADRO 2
AVALIAÇÃO DOS ESCORES DO HAQ-20

Componente 1 → (vestir-se)	Perguntas 1 e 2	→ Maior escore =
Componente 2 → (levantar-se)	Perguntas 3 e 4	→ Maior escore =
Componente 3 → (alimentar-se)	Perguntas 5, 6 e 7	→ Maior escore =
Componente 4 → (caminhar)	Perguntas 8 e 9	→ Maior escore =
Componente 5 → (higiene pessoal)	Perguntas 10, 11 e 12	→ Maior escore =
Componente 6 → (alcançar objetos)	Perguntas 13 e 14	→ Maior escore =
Componente 7 → (apreender objetos)	Perguntas 15, 16 e 17	→ Maior escore =
Componente 8 → (outras atividades)	Perguntas 18, 19 e 20	→ Maior escore =
		Média aritmética dos escores dos componentes =

Anexo 5: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

IPAQ

As seguintes perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **última** semana.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias: ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

Horas: Minutos:

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal como varrer, aspirar, cuidar do jardim, etc. (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

Dias: ____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: Minutos:

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal, carregar pesos elevados, etc.

Dias: ____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: Minutos:

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, visitando um amigo, lendo, deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

Horas: _____ Minutos:

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

Horas: Minutos:

Anexo 6. Ficha de Cartão Resposta 1

Data:

Prontuário:

ID:

Nome completo			Data de Nascimento	___/___/___
	SIM	NÃO	Panturrilha	
COVID			Se sim, quando?	
Vacina COVID			Se sim, quantas doses?	
Hospitalização			Se sim, qual o motivo? E quando?	
Fratura			Se sim, qual o local? E quando?	
Cirurgia			Se sim, qual cirurgia? E quando?	
Quedas (6 meses)			Se sim, quantas? E quando?	

TESTES FÍSICOS				SPPB	
	1ª tentativa	2ª tentativa	3ª tentativa	1a (segundos)	
Handgrip DIR				1b (segundos)	
Handgrip ESQ				1c (segundos)	
Senta-levanta 30s				2a (segundos)	
TUG 1		TUG 2		2b (segundos)	
OBS:				3 (5 repetições)	

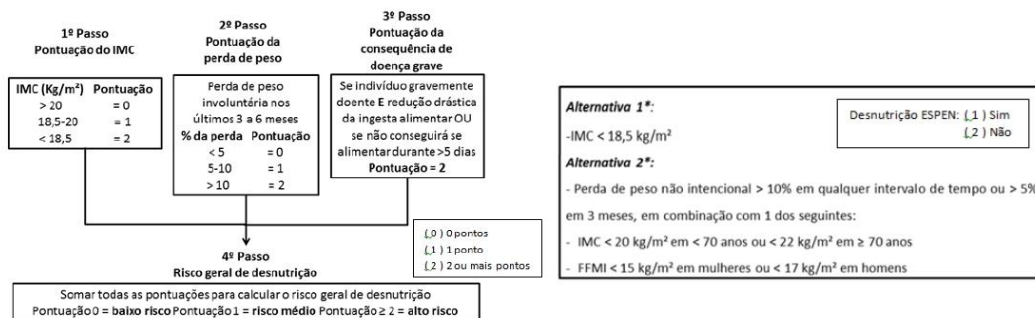
ESCALA FRAIL-BR

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

(0) Normal – Nenhum sim
 (1) Pré-frágil – 1-2 respostas SIM
 (2) Frágil – 3-5 respostas SIM

Total de respostas SIM: ____

FERRAMENTA MUST – RASTREIO DE DESNUTRIÇÃO [SE 1 PONTO OU MAIS → CRITÉRIOS DE DESNUTRIÇÃO]



IPAQ		PROCEDIMENTOS	SITUAÇÃO
QUESTÃO	VALOR		
		TCLE (BIA + COORTE)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1A		CONSULTA CLÍNICA	<input type="checkbox"/>
1B		COLETA DE SANGUE	<input type="checkbox"/>
2A		TESTES FÍSICOS	<input type="checkbox"/>
2B		IPAQ	<input type="checkbox"/>
3A		HAQ	<input type="checkbox"/>
3B		FRAIL	<input type="checkbox"/>
4A		DESNUTRIÇÃO	<input type="checkbox"/>
4B		DXA + BIA + ULTRA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Anexo 7. Ficha de Cartão Resposta 2

Ambulatório de Esclerose Sistêmica
Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

FICHA DE ACOMPANHAMENTO

Nome do paciente: _____
Data: _____ Prontuário: _____ Telefone: _____

QUESTÕES OBJETIVAS - Desde a última consulta:

Perda de peso: () Sim () Não – Se sim, especificar: _____ Kg em _____ meses
Infecções? () Sim () Não – Se sim, qual o local da infecção?
Etilismo ativo: () Sim () Não – Se sim, _____ ml/semana
Tabagismo ativo: () Sim () Não () Passivo
Piora do Raynaud no último mês: () Sim () Não
Novas úlceras digitais: () Sim () Não
Dispneia - NYHA: _____

1 = Assintomático, sem limitações.
2 = Dispneia leve, mas limitações em atividades rotineiras.
3 = Limitação para atividades menores que as habituais, confortável apenas em repouso.
4 = Grave limitação, disonéia mesmo em repouso.

EXAME CLÍNICOS

Rodnan:	DIREITA	ESQUERDA		
Quirodáctilos	0 1 2 3	0 1 2 3	Face	0 1 2 3
Mãos	0 1 2 3	0 1 2 3	Tórax anterior	0 1 2 3
Antebraços	0 1 2 3	0 1 2 3	Abdome	0 1 2 3
Braços	0 1 2 3	0 1 2 3		
Coxas	0 1 2 3	0 1 2 3		
Pernas	0 1 2 3	0 1 2 3		
Dorso dos pés	0 1 2 3	0 1 2 3		
			Total: _____	

0 = normal
1 = espessamento leve
2 = moderado
3 = grave

Índice de atividade do EUSTAR revisado:

1. Piora na pele no último mês?1,5
2. Rodnan > 181,5 (Para Rodnan ≤ 18 → Pontuar mRSS X 0,084)
3. Presença de úlceras digitais?1,5
4. Presença de atrito de tendão?2,25
5. DLCO < 70%1,0
6. PCR > 1 mg/dL2,25

(1) Ativo (≥ 2,5)
(2) Inativo (< 2,5)

TOTAL (somar pontos, ativo se ≥2,5): _____ (IA-EUSTAR)

EXAMES COMPLEMENTARES (consultar prontuário, solicitar se desatualizado)

Difusão (___/___/___) - DLCOc: _____ % DLCOc/VA: _____ %
Espirometria (___/___/___) - VEF1 %: _____ % VEF1: _____ VEF1/CVF: _____
CVF %: _____ % CVF: _____
Volumes (___/___/___) - CPT: _____ % CPT: _____
CRF: _____ % CRF: _____
VR: _____ % VR: _____
Ecocardio (___/___/___) - PSAP: _____ mmHg FE: _____ % Gradiente VDAD: _____
Sinais indiretos de HAP: (1) Sim (2) Não
ECG (___/___/___) - Defeito de condução: (1) Sim (2) Não Observações: _____
Tomografia nova (___/___/___) - Fibrose: (1) Sim (2) Não Vidro fosco: (1) Sim (2) Não
Observações: _____

Exame	Resultado	Data da coleta
PCR		
VSG		
Vit D		

Anexo 8. Folha de resultado bioimpedância elétrica

InBody370S

ID	Altura	Idade	Sexo	Data do Exame / Hora
----	--------	-------	------	----------------------

Análise da Composição Corporal

Valores	Água Corporal Total	Massa Muscular Magra	Massa Livre de Gordura	Peso
Água Corporal Total				
Proteínas				
Minerais		osso		
Massa de Gordura				

Análise Músculo-Gordura

	Abaixo	Normal	Alto
Peso			
MME <small>Massa Muscular Esquelética</small>			
Massa de Gordura			

Análise de Obesidade

	Abaixo	Normal	Alto
IMC <small>Índice de Massa Corporal (kg/m²)</small>			
PGC <small>Potencial de Gordura Corporal (%)</small>			

Análise de Massa Magra Segmentar



Análise de Gordura Segmentar



* A gordura segmentar é estimada.

Histórico da Composição Corporal

Peso	
MME <small>Massa Muscular Esquelética</small>	
PGC <small>Potencial de Gordura Corporal</small>	

Anexo 9. Carta de aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2021/0504

Pesquisadores:

RAFAEL MENDONÇA DA SILVA CHAKR

DANIEL NÓBREGA DE MORAES	TAYANE MUNIZ FIGHERA	LEONARDO PETERSON DOS SANTOS
LUCAS DENARDI DÓRIA	FERNANDO GERCHMAN	RAFAELA CAVALHEIRO DO ESPIRITO SANTO
VANESSA HAX	Émerson Pena	POLIANA ESPINDOLA CORREIA
POLI MARA SPRITZER		

Número de Participantes: 100

Título: Validação da análise de bioimpedância para avaliação da composição corporal em pacientes com esclerose sistêmica

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

16/02/2022



Assinado digitalmente por:
PATRICIA ASHTON PROLLA
 Grupo de Pesquisas e Pós-graduação
 25/02/2022 22:13:05
 eanuro: /cpa/eta/br/posq/pesq/publico/cda/inst/posq/posq/confirmencia/arquivo_xhtm/fo
 id=1160262

Anexo 10. Checklist STARD 2015

Section & Topic	No	Item
TITLE OR ABSTRACT		
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)
ABSTRACT		
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)
INTRODUCTION		
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test
	4	Study objectives and hypotheses
METHODS		
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory
	18	Intended sample size and how it was determined
RESULTS		
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard
<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard
DISCUSSION		
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test
OTHER INFORMATION		
	28	Registration number and name of registry
	29	Where the full study protocol can be accessed
	30	Sources of funding and other support; role of funders