

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Joyce Yukie Yamakawa Salamoni

FRAQUEZA MUSCULAR MEDIDA PELA FORÇA DO APERTO DE MÃO
COMO FATOR PROGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Porto Alegre, 2015

Joyce Yukie Yamakawa Salamoni

FRAQUEZA MUSCULAR MEDIDA PELA FORÇA DO APERTO DE MÃO COMO
FATOR PROGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Nutrição.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Gabriela Corrêa
Souza

Co-orientador: Ms. Nut. Priccila Zuchinali

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Salamoni, Joyce Yukie Yamakawa

Fraqueza muscular medida pela força do aperto de mão como fator prognóstico em uma coorte de pacientes com insuficiência cardíaca / Joyce Yukie Yamakawa Salamoni. -- 2015.

58 f.

Orientadora: Gabriela Corrêa Souza.

Coorientadora: Priscila Zuchinali.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Força muscular. 3. Mortalidade. 4. Dinamômetro. 5. Prognóstico. I. Souza, Gabriela Corrêa, orient. II. Zuchinali, Priscila, coorient. III. Título.

RESUMO

Introdução: Em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC) o estado nutricional tem apresentado associação com o prognóstico, sendo a aferição da composição corporal a maneira mais precisa de avaliá-lo. A força do aperto de mão (FAM) é um método de aferição da força muscular associada com a massa muscular, podendo ser utilizada para avaliar o estado nutricional. Em diversas populações a fraqueza muscular classificada pela FAM foi associada com piores prognósticos, entretanto, na população com IC essa relação ainda é pouco explorada. **Objetivo:** Avaliar a FAM a partir da dinamometria em pacientes ambulatoriais com IC e determinar a sua associação com prognóstico. **Métodos:** Estudo de coorte. Foram incluídos 400 pacientes com diagnóstico de IC com classe funcional I a IV da New York Heart Association (NYHA) provenientes do ambulatório de IC e Transplante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos e sem sinais clínicos de congestão. Foram aferidas medidas antropométricas de peso, estatura, circunferência muscular do braço, FAM, ângulo de fase (AF) e massa magra. **Resultados:** A amostra foi predominantemente do sexo masculino (63%), com média de idade de 60 ± 13 anos, classe funcional I-II (77,5%) e 35% foi classificada com sobrepeso pelo IMC. Pela análise da correlação de Spearman a FAM foi positivamente correlacionada com a circunferência muscular do braço (CMB) ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$), índice de massa corporal ($r_s = 0,2$; $p < 0,001$) massa magra (MM) ($r_s = 0,63$; $p < 0,001$) e AF ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$) e inversamente correlacionada com a idade ($r_s = -0,24$; $p < 0,001$). Em um modelo de regressão linear múltipla, FAM foi independentemente associada com idade ($p < 0,001$), sexo ($p < 0,001$), classe funcional ($p < 0,001$), CMB ($p = 0,006$) e MM ($p = 0,03$). Este modelo explicou 56% da variação da FAM ($p < 0,001$). Os valores médios de FAM entre os vivos foi de $25,3 \pm 10,5$ kgf e entre os que foram a óbito $22,7 \pm 8,9$ kgf, demonstrando uma diferença significativa ($p < 0,05$). Como ponto de corte para fraqueza muscular foi utilizado o percentil 10 de acordo com sexo e idade de uma população de referência. Entre os indivíduos que foram a óbito 46% tinham fraqueza muscular pela mão direita e 40% pela mão esquerda, enquanto os vivos apresentavam fraqueza muscular em 40% pela mão direita e 37% pela mão esquerda. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com e o sem fraqueza muscular em relação à óbito por todas as causas pela mão direita ($p = 0,181$) e pela mão esquerda ($p = 0,361$), assim como por causas

cardiovasculares pela mão direita ($p=0,634$) e esquerda ($p= 0,879$). **Conclusão:** Em comparação com uma população saudável de referência, mais de um terço dos pacientes com IC apresentavam fraqueza muscular, porém não houve relação entre presença de fraqueza muscular e pior prognóstico nestes pacientes. Sendo importante definir valores de ponto de corte da FAM na população com IC para que possam ser realizadas classificações específicas.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Características basais da população de estudo..... | 31 |
| Tabela 2. Parâmetros de avaliação nutricional da população de estudo | 32 |
| Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla | 33 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Correlação de Spearman entre a força do aperto de mão e variáveis antropométricas.....33
- Figura 2.** Resultado de Kaplan-Meier para curvas de sobrevida livre de eventos em indivíduos classificados com fraqueza muscular (<percentil 10) versus indivíduos classificados sem fraqueza34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Ângulo de Fase

BIA – Bioimpedância Elétrica

CMB – Circunferência Muscular do Braço

DEXA – Absorciometria Radiológica de Dupla Energia

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FAM – Força do Aperto de Mão

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GEB – Gasto Energético Basal

IC – Insuficiência Cardíaca

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de Massa Corporal

NYHA – New York Heart Association

PCT – Prega Cutânea Tricipital

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 1.1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA | 10 |
| 1.2. ESTADO NUTRICIONAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA | 11 |
| 1.3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA | 13 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 16 |
| 3. OBJETIVO..... | 17 |
| 4. REFERÊNCIAS | 18 |
| 5. ARTIGO ORIGINAL | 22 |
| INTRODUÇÃO | 26 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 28 |
| RESULTADOS | 31 |
| DISCUSSÃO | 35 |
| CONCLUSÃO..... | 39 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 40 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome complexa de caráter sistêmico caracterizada pela incapacidade cardíaca de fornecer adequada quantidade de oxigênio para as necessidades metabólicas dos tecidos, podendo ocorrer com pressões de enchimento normais ou elevadas, devido à anormalidade de estrutura ou função cardíaca (MCMURRAY et al., 2012). Esta síndrome se manifesta por disfunção do músculo cardíaco, hipertrofia ventricular e alterações hemodinâmicas causadas pela interação de fatores circulatórios, neuro-hormonais e metabólicos (COHN; FERRARI; SHARPE, 2000). A redução do débito cardíaco está presente na maioria das formas de IC, sendo responsável pela inapropriada perfusão tecidual, que, conforme a progressão da doença, pode ser observado com o indivíduo em repouso (BOCCHI et al., 2009).

Nesta doença os pacientes apresentam sintomas típicos, como falta de ar, edema nos membros inferiores e fadiga, e sinais, como elevada pressão venosa jugular e crepitações pulmonares (MCMURRAY et al., 2012). Os sintomas e sinais clínicos observados são consequências da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas que podem acometer um ou ambos os ventrículos (BOCCHI et al., 2009).

A classificação do estágio da IC foi proposta pela New York Heart Association (NYHA, 1994) segundo a intensidade dos sintomas apresentados em atividades cotidianas. Desta forma, esta é considerada uma classificação funcional e uma maneira de avaliar a qualidade de vida do indivíduo. Devido ao fato de ser categorizada de acordo com os sintomas nas atividades cotidianas esta avaliação é considerada subjetiva, visto que há variação entre os indivíduos (BOCCHI et al., 2009). As quatro classes propostas são:

Classe I - ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;

Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;

Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;

Classe IV - sintomas em repouso.

A IC é um problema epidêmico em progressão devido ao fato de ser a via final comum da maioria das doenças cardíacas (BOCCHI et al., 2009). Em países desenvolvidos aproximadamente 1-2% da população é diagnosticada com IC, sendo os idosos com mais de setenta anos de idade os mais acometidos, com prevalência igual ou maior que 10% (MCMURRAY et al., 2012). No Brasil, 80% da população é atendida através do Sistema Único de Saúde (SUS), e, no ano de 2013, a terceira causa de internações foi a doença cardiovascular, sendo IC a mais frequente entre elas, totalizando 236.443 internações, segundo o Ministério da Saúde. No mesmo ano houveram 22.948 óbitos devido à esta doença, o que representa uma taxa de mortalidade de 9,71 óbitos a cada 1000 habitantes no país (BRASIL, 2015).

Identificar e compreender os fatores que se relacionam com prognósticos na IC pode ajudar a gerar hipóteses para intervenções nestes pacientes. O pior estado nutricional demonstra associação com pior prognóstico na IC, podendo ser avaliado a partir da composição corporal dos indivíduos. O estudo de Oreopoulos et al. (2010) avaliou a composição corporal de indivíduos com IC através do Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DEXA) e demonstrou que a maior quantidade de massa magra foi associada com maior valor da força do aperto de mão (FAM) e menor valor do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), que são fatores considerados favoráveis ao prognóstico da IC.

1.2. ESTADO NUTRICIONAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Na medida em que as pessoas envelhecem ocorrem mudanças na composição corporal devido ao aumento relativo de tecido adiposo e um declínio gradual da massa muscular. Sendo assim, o índice de massa corporal (IMC) pode permanecer relativamente inalterado, visto que não faz distinção entre massa muscular e tecido adiposo (WANNAMETHEE; ATKINS, 2015).

O gasto energético basal (GEB) pode estar aumentado em alguns, porém não em todos os indivíduos com IC, variando de acordo com o estado nutricional, grau de evolução da doença e as outras doenças do indivíduo. Atualmente acredita-se que pacientes com IC estável, sem perda de massa magra e com tratamento otimizado não possuem o GEB prejudicado, enquanto aqueles com GEB aumentado, possuem maior risco de se tornarem desnutridos (SOUZA et al., 2015).

A desnutrição pode ser causada ou agravada por vários fatores relacionados às doenças, como resposta ao trauma, infecção, diminuição do apetite e absorção de nutrientes (NORMAN et al., 2008). Tevik et al. (2015) ao avaliarem risco para desnutrição em pacientes com IC hospitalizados a partir do Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), um instrumento de rastreamento nutricional conforme o estado nutricional e a gravidade da doença, detectaram 57% dos indivíduos classificados com presença de, ou risco de desenvolver, desnutrição. Outro estudo avaliou o estado nutricional de pacientes com IC na alta hospitalar utilizando o Mini Nutritional Assessment (MNA), que utiliza dados antropométricos, estado geral do paciente, aspectos nutricionais e avaliação subjetiva, nos indivíduos classificados como desnutridos a mortalidade foi superior aos classificados em risco de desnutrição ou com adequado estado nutricional (BONILLA-PALOMAS et al., 2011).

Por outro lado, a obesidade é definida como o excesso de tecido adiposo em indivíduos com IMC igual ou acima de 30kg/m². Desde o ano de 1980 a prevalência de adultos e idosos considerados obesos dobrou e, atualmente, é considerado o principal problema de saúde pública mundial e também um fator de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular (WANNAMETHEE; ATKINS, 2015).

Em indivíduos obesos há aumento de volume sanguíneo e do débito cardíaco, o que gera um alto risco de promover alterações na estrutura cardiovascular e, conseqüentemente, aumenta o risco de desenvolver IC. Apesar da obesidade ser considerada um fator de risco para as doenças cardiovasculares há estudos que demonstram que a obesidade seria um fator de protetor para pacientes com IC estabelecida. Este fato é chamado de paradoxo da obesidade, porém ainda não está bem elucidado o mecanismo como isto ocorre. Entre as possíveis explicações está o fato de que os indivíduos obesos possuem maior reserva metabólica, portanto apesar de a IC ser considerada um estado catabólico, estes pacientes possuem menor risco de desenvolver caquexia (LAVIE; MILANI; VENTURA, 2009).

A caquexia é uma síndrome relacionada à doença de base caracterizada por perda de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo. Essa complicação é associada com a piora dos sintomas e da capacidade funcional, aumento da frequência de hospitalizações e aumento da mortalidade (MCMURRAY et al., 2012). No estudo de Castillo-Martínez et al. (2012) foi observada a prevalência de 37,8% de caquexia em 519 indivíduos com IC através do método vetor de bioimpedância elétrica (BIVA). Além disso, a caquexia foi considerada um fator de risco

independente para mortalidade, visto que após 29 ± 11 meses de estudo a mortalidade foi identificada em 19,9% dos pacientes com diagnóstico de caquexia e 11,7% entre aqueles sem caquexia.

1.3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O IMC é o método mais utilizado para avaliar o estado nutricional, porém não reflete a composição corporal por não distinguir a massa de gordura e a massa livre de gordura dos indivíduos. Em idosos, que são a população mais atingida pelas doenças cardíacas, a eficácia da classificação através do IMC é ainda mais questionada devido às mudanças de composição corporal (LAVIE et al., 2010).

Avaliar a composição corporal dos pacientes é a maneira mais precisa de avaliar desnutrição, pois o peso e a altura utilizados no cálculo do IMC não demonstram a massa muscular, desta forma, indivíduos com IMC normal, sobrepeso e até mesmo obesos podem ser classificados como desnutridos (GASTELURRUTIA et al., 2014). A força muscular é um dos componentes fundamentais para a avaliação da forma física. A degradação de proteína muscular é a maior fonte de aminoácidos para síntese protéica e gliconeogênese em muitas doenças crônicas que levam a depleção muscular (HUMPHREYS et al., 2002). Pereira et al (2009) mostraram a relação entre estado inflamatório e perda de massa muscular a partir da correlação inversa entre interleucina-6 (IL-6) e massa muscular em mulheres idosas. Portanto, os níveis elevados de IL-6 podem contribuir para uma perda muscular mais acentuada e estão relacionados com desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como também estão elevados em pacientes com IC, podendo influenciar na diminuição de massa muscular que ocorre com a progressão da doença (NISHIDA et al., 2011; HAUGEN et al., 2008; FÜLSTER et al., 2013).

Os métodos mais utilizados para avaliar massa muscular são o DEXA, a bioimpedância elétrica (BIA), circunferência muscular do braço (CMB) e força do aperto de mão (FAM).

O DEXA representa um modelo que divide o corpo em três compartimentos para estimar a composição corporal, a parte formada pela gordura, a mineral óssea e a massa livre de gordura. O método não está sujeito a erros causados por variações na densidade óssea em diferentes etnias, o que acontece em modelos formados por dois compartimentos. Atualmente, esta é considerada uma técnica

confiável para avaliar composição corporal (LANG et al., 2015). No entanto, as suas desvantagens são a exposição à radiação, o custo relativamente alto e acessibilidade limitada.

A BIA é amplamente utilizada por ser considerada um método não-invasivo, relativamente barato, seguro, pois não expõe o indivíduo à radiação ionizante, e prático por ser portátil. O ângulo de fase (AF) é uma variável fornecida por esse aparelho que reflete a massa celular corporal, indica função da membrana e do equilíbrio dos líquidos corporais. Por esta razão pode ser utilizado como um indicador de composição corporal e estado nutricional, em que menores valores de AF refletem piora do estado nutricional (BARBOSA-SILVA, 2005a). Em pacientes com faixas de IMC consideradas extremas, abaixo de 16 e acima de 34kg/m², ou com uma hidratação anormal dos tecidos a BIA produz estimativas imprecisas e, portanto, não é recomendada (KYLE et al., 2004). Em condições clínicas o valor de AF também pode ser utilizado quando comparado a valores padronizados para cada comorbidade, com pontos de corte inferiores aos utilizados para indivíduos saudáveis, identificando, assim, pacientes com pior estado nutricional e, conseqüentemente, pior prognóstico (BARBOSA-SILVA et al., 2005b). Um estudo avaliou o AF em 389 pacientes com IC e demonstrou associação do AF diminuído com marcadores de desnutrição, como baixos valores de IMC e FAM, pior classificação funcional pela NYHA e mortalidade (COLÍN-RAMÍREZ et al., 2012).

A antropometria utiliza técnicas simples para medir a composição corporal dos indivíduos, como as pregas cutâneas que permitem estimar a gordura corporal subcutânea. Entre as medidas de dobras, a prega cutânea tricipital (PCT) tem sido a mais utilizada devido à sua fácil localização corporal, reprodução e por obter uma ampla variação de resultados (Wang et al., 2000). No estudo de Zuchinali et al. (2013), que avaliou associação de medidas de composição corporal com o risco de morte em 344 pacientes, o último quintil da PCT foi o melhor preditor de prognóstico entre os parâmetros avaliados, onde maiores valores de PCT tiveram menores taxas de mortalidade. Os outros parâmetros incluídos na análise foram o IMC, CMB, circunferência da cintura, índice ponderal e área de superfície corporal.

Para estimativa de massa muscular, o parâmetro antropométrico mais amplamente utilizado é a CMB, calculado a partir de valores de circunferência do braço e PCT. A CMB é inversamente associada à mortalidade, portanto quanto menor o valor de CMB, menor será a massa muscular dos indivíduos e maior

mortalidade. Este é um método considerado simples, rápido, barato e não-invasivo, porém pode apresentar diferenças entre avaliadores (LANDI et al., 2010).

A FAM é considerada o método mais simples se utilizada para caracterizar a função muscular geral do indivíduo, pois é obtida através da preensão palmar no dinamômetro (SCHLÜSSEL et al., 2008a). O valor de FAM pode ser considerado para a avaliação da força muscular total devido à sua correlação com a força de flexão de cotovelo, de extensão do joelho, de flexão do tronco e extensão do tronco, que são outras medidas utilizadas para avaliação da força muscular (SASAKI et al., 2007). A dinamometria pode ser considerada um indicador funcional de desnutrição, devido à relação entre a função muscular e o estado nutricional, pois em indivíduos desnutridos o músculo esquelético é a principal fonte de energia do corpo, o que promove a diminuição da força muscular (FLOOD et al., 2014). Schlüssel et al (2008a) publicaram valores de referência da FAM para população saudável brasileira, incluindo pontos de corte para classificação do estado nutricional, porém ainda não foram definidos valores de referência para pacientes com IC.

A dinamometria é um teste sensível para detectar depleção proteica e um indicador funcional de desnutrição, portanto, a partir do resultado encontrado é possível adequar o suporte nutricional visando a recuperação funcional dos pacientes debilitados. As variações na posição de utilização do aparelho e o tempo de descanso entre as aferições podem influenciar os resultados, portanto deve ser utilizada uma padronização. A idade, o sexo, motivação em exercer o seu máximo desempenho e mão de dominância são fatores individuais que podem influenciar na medida (SCHLÜSSEL; ANJOS; KAC, 2008b).

Nos últimos anos a FAM vem recebendo uma crescente atenção de clínicos e pesquisadores da área da saúde, relacionando a perda muscular e prognóstico. Izawa et al. (2009) desenvolveram um estudo em homens japoneses com IC e demonstraram que a medida da FAM é um bom indicador de mortalidade, sendo considerada um melhor marcador em relação à idade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), força do músculo extensor do joelho e ao consumo máximo de oxigênio.

2. JUSTIFICATIVA

Dados atuais da literatura demonstram que pacientes com IC apresentam alterações na composição corporal pela progressão da doença, principalmente devido à diminuição da massa magra. A depleção muscular leva a diminuição da força muscular, que está associada com piores prognósticos em diversas doenças.

Este estudo justifica-se visto a aplicabilidade da FAM como um método simples para prever fraqueza muscular que vem sendo cada vez mais utilizado como indicador prognóstico, e pela escassez de dados em indivíduos com IC. Além disso, a detecção precoce do estado nutricional irá fornecer subsídios para intervenções na qualidade de vida e recuperação nutricional destes pacientes.

3. OBJETIVO

Avaliar a força do aperto de mão a partir da dinamometria em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e determinar a sua associação com prognóstico.

4. REFERÊNCIAS

BARBOSA-SILVA, M.C.G.; BARROS, A.J.D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 311-317, 2005a.

BARBOSA-SILVA, M.C.G., BARROS, A.J., WANG, J., et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 49-52, 2005b.

BOCCHI E.A., BRAGA F.G.M., FERREIRA S.M.A., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz de insuficiência cardíaca crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 1-71, 2009.

BONILLA-PALOMAS J.L., GÁMEZ-LÓPEZ A.L., ANGUITA-SÁNCHEZ M.P., et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. **Revista Española de Cardiología**, v. 64, p. 752-758, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em: Ago. 2015.

CASTILLO-MARTÍNEZ L., COLÍN-RAMÍREZ E., OREA-TEJEDA A., et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. **Nutrition**, v. 28, p. 886–891, 2012.

COHN J.N., FERRARI R., SHARPE N.. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, p. 569-582, 2000.

COLÍN-RAMÍREZ E., CASTILLO-MARTÍNEZ L., OREA-TEJEDA A., et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. **Nutrition**, v. 28, p. 901-905, 2012.

FLOOD A., CHUNG A., PARKER H., et al. The use of hand grip strength as a

predictor of nutrition status in hospital patients. **Clinical Nutrition**, v. 33, p. 106–114, 2014.

FÜLSTER S., TACKE M., SANDEK S., et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **European Heart Journal**, v. 34, p. 512–519, 2013.

GASTELURRUTIA, P., LUPÓN J., DE ANTONIO M., et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: The PLICA study. **Clinical Nutrition**, p. 1-6, 2014.

HAUGEN E., GAN L., SKOMMEVIK T., et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts mortality in the population of elderly heart failure patients. **Experimental and Clinical Cardiology**, v. 13, p. 19-24, 2008.

HUMPHREYS J., MAZA P., HIRSCH S., et al. Muscle Strength as a Predictor of Loss of Functional Status in Hospitalized Patients. **Nutrition**, v. 18, p. 616–620, 2002.

IZAWA KP, WATANABE S, OSADA N, et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 16, p. 21–27, 2009.

KYLE, UG., BOSAEUS I., DE LORENZO, A., et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430-1453, 2004.

LANDI, F., RUSSO, A., LIPEROTI, R., et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iSIRENTE study). **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 4, p. 441-447, 2010.

LANG P.O., TRIVALLE C., VOGEL T., et al. Markers of metabolic and cardiovascular health in adults: Comparative analysis of DEXA-based body composition components and BMI categories. **Journal of Cardiology**, v. 65, p. 42-49, 2015.

LAVIE C.J., MILANI R.V., VENTURA H.O., et al. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the “Obesity Paradox.”. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, p. 605-608, 2010.

LAVIE C.J., MILANI R.V., VENTURA H.O.. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, p. 1925-1932, 2009.

MCMURRAY J.J.V., ADAMOPOULOS S., ANKER S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. **European Heart Journal**, v. 33, p. 1787–1847, 2012.

NISHIDA H., HORIO T., SUZUKI Y., et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: Comparison with C-reactive protein. **Cytokine**, v. 53, p. 342-346, 2011.

NORMAN K., PICHARD C., LOCHS H., et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 05-15, 2008.

NYHA - The Criteria Committee of the New York Heart Association: **Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels**. 9th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.

OREOPOULOS A., EZEKOWITZ J.A., MCALISTER F.A., et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, p. 609-617, 2010.

PEREIRA L.S., NARCISO F.M., OLIVEIRA D.M., et al. Correlation between manual muscle strength and interleukin-6 (IL-6) plasma levels in elderly community-dwelling women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 48, p. 313-316, 2009.

SASAKI H., KASAGI F., YAMADA M., et al. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. **The American Journal of Medicine**, v.120, p. 337-342, 2007.

SCHLÜSSEL M.M., ANJOS L.A., VASCONCELLOS M.T.L., et al. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 601-607, 2008a.

SCHLÜSSEL M.M., ANJOS, L.A., KAC, G. A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional:[revisão]. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 2, p. 233-235, 2008b.

SOUZA, G.C., SBRUZZI G., HAEFFNER M.P., et al. Nutrição e exercício físico na insuficiência cardíaca. In: Oliveira, AM; Tavares, AMV; Bosco, SMD. Nutrição e atividade física: Do adulto saudável às doenças crônicas. São Paulo: Atheneu, 2015, cap. 24. p. 445-466, 2015.

TEVIK K., THÜRMER H., HUSBY M.I., et al. Nutritional risk screening in hospitalized patients with heart failure. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. 257-264, 2015.

WANG J., THORNTON J.C., KOLESNIK N.S., et al. Anthropometry in body composition: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 904, p. 317-326, 2000.

WANNAMETHEE S.G., ATKINS J.L. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 27, p. 1–8, 2015.

ZUCHINALI P., SOUZA G.C., ALVES F.D., et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p.434-441, 2013.

5. ARTIGO ORIGINAL

“FRAQUEZA MUSCULAR MEDIDA PELA FORÇA DO APERTO DE MÃO COMO FATOR PROGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”

Revista de escolha: Nutrition

Fator de Impacto: 2,99

ISSN: 0899-9007

“FRAQUEZA MUSCULAR MEDIDA PELA FORÇA DO APERTO DE MÃO COMO FATOR PROGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA”

Acad. Joyce Yukie Yamakawa Salamoni - Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Ms. Priscila Zuchinali - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Dr. Luis Eduardo Paim Rohde - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Dr. Gabriela C. Souza - Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN), UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência do autor:

Gabriela Corrêa Souza.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350; Prédio 12; 2º andar; sala 12201.

90035-903 – Porto Alegre, RS – Brasil

Telefone/ Fax: +55-51-3359-8843

Email: gabriela.souza@ufrgs.br

Título reduzido: Força do Aperto de Mão e Insuficiência Cardíaca

RESUMO

Objetivo: Avaliar a força do aperto de mão (FAM) a partir da dinamometria em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca (IC); determinar sua associação com prognóstico. **Métodos:** Estudo de coorte com 400 pacientes ambulatoriais com IC de um hospital universitário de Porto Alegre. Foram aferidos peso, estatura, circunferência muscular do braço (CMB), FAM e, pela bioimpedância elétrica, ângulo de fase (AF) e massa magra (MM). Dados sobre o óbito dos pacientes foram coletados através do prontuário online do hospital e contato telefônico. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para avaliar a sobrevida. **Resultados:** Amostra predominantemente do sexo masculino, com classe funcional I-II e média de idade de 60 ± 13 anos. FAM foi positivamente correlacionada com CMB ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$), índice de massa corporal ($r_s = 0,2$; $p < 0,001$) MM ($r_s = 0,63$; $p < 0,001$) e AF ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$). FAM foi independentemente associada com sexo ($p < 0,001$), classe funcional ($p < 0,001$), CMB ($p = 0,006$) e MM ($p = 0,03$), o que explicou 56% da variação da FAM ($p < 0,001$). A média da FAM entre os vivos apresentou valores maiores em comparação aos que foram a óbito ($p < 0,05$). Não houve diferenças de sobrevida entre o grupo com e o sem fraqueza em relação à óbito por todas as causas e por causas cardiovasculares para ambas as mãos. **Conclusão:** Mais de um terço dos pacientes foram classificados com fraqueza muscular, porém não houve diferenças significativas com prognóstico. É importante definir pontos de corte da FAM na população com IC para que sejam realizadas classificações específicas. Palavras-chave: força muscular; insuficiência cardíaca; mortalidade; dinamômetro de força muscular; prognóstico

ABSTRACT

Objective: To assess handgrip strength (HGS) from the dynamometry in outpatients with heart failure (HF); determine its association with prognosis. **Methods:** This cohort study included 400 outpatients with HF of a university hospital in Porto Alegre, Brazil. Anthropometric parameters were measured: weight, height, arm muscle circumference (MAMC), HGS, phase angle (PA) and lean mass (LM). Mortality-related data were collected through the online medical records from the hospital and telephone contact. Survival was evaluated using the Kaplan-Meier method. **Results:** HF patients were predominantly male, with functional class I-II (NYHA) and mean age of 60 ± 13 years. HGS was positively correlated with MAMC ($r_s = 0.49$; $p < 0.001$), BMI ($r_s = 0.2$; $p < 0.001$), LM ($r_s = 0.63$; $p < 0.001$) and PA ($r_s = 0.33$ $p < 0.001$). HGS was independently associated with gender ($p < 0.001$) functional class ($p < 0.001$), MAMC ($p = 0.006$) and LM ($p = 0.03$), which explained 56% of the variation of HGS ($p < 0.001$). The average HGS among the living was higher compared to those who died ($p < 0.05$). There were no differences in survival between the groups with and without weakness in relation to all-causes and cardiovascular mortality for both hands. **Conclusion:** More than one third of patients were classified as muscle weakness, but there were no significant differences in prognosis. It is important to define cutoff points of HGS in the population with HF for specific classifications.

Keywords: muscle strength; heart failure; mortality; muscle strength dynamometer; prognosis

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema epidêmico em progressão devido ao fato de ser a via final comum da maioria das doenças cardíacas [1]. A IC é definida como um síndrome complexa de caráter sistêmico em que há incapacidade cardíaca de fornecer adequada quantidade de oxigênio para as necessidades metabólicas do tecidos [2] e se manifesta por disfunção do músculo cardíaco, hipertrofia ventricular e alterações hemodinâmicas [3]. O gasto energético basal (GEB) pode estar aumentado em alguns, porém não em todos os indivíduos com IC, variando de acordo com o estado nutricional, grau de evolução da doença e outras patologias do indivíduo. Atualmente acredita-se que pacientes com IC estável, sem perda de massa magra e com tratamento otimizado não possuem o GEB prejudicado, enquanto aqueles com GEB aumentado, possuem maior risco de se tornarem desnutridos [4].

O estado nutricional têm demonstrado associação com o prognóstico de indivíduos com IC, sendo a aferição da composição corporal a maneira mais precisa de avaliá-lo. O índice de massa corporal (IMC) é o método mais utilizado para classificar o estado nutricional, porém não reflete a composição corporal por não distinguir a massa de gordura e a massa magra, já que considera apenas as medidas de peso e estatura [5].

A diminuição da massa muscular é frequente em pacientes com IC causando a diminuição da força muscular [6]. Pacientes com IC possuem menores valores de força muscular em comparação aos indivíduos sem IC com idade, sexo e massa muscular semelhantes [7]. A fraqueza muscular é associada à perda de função física e piores prognósticos em diversas doenças ou após cirurgias, sendo detectada a partir de testes de função muscular [8].

A força do aperto de mão (FAM) é medida a partir da preensão palmar em um instrumento chamado dinamômetro, sendo um método simples, barato e não-invasivo capaz de caracterizar a função muscular. Devido ao fato da FAM ter correlação com força de flexão de cotovelo, extensão do joelho e flexão e extensão do tronco, que são outros métodos de avaliação de força muscular, pode ser considerada um método indicador de força muscular total [9].

A partir da relação da função muscular com o estado nutricional, estudos em indivíduos idosos e com outras patologias, como câncer e doença renal crônica,

demonstram que os valores de FAM estão associados a métodos de avaliação da massa muscular como bioimpedância elétrica e circunferência muscular do braço. Além disso, a FAM também é utilizada nestas populações para classificar fraqueza muscular que, como já citado anteriormente, é associada com piores prognósticos. Entretanto, na população com IC a relação entre a fraqueza muscular avaliada pela FAM e prognóstico ainda é pouco explorada.

Visto que os pacientes com IC possuem alterações na composição corporal devido à progressão da doença que podem favorecer a fraqueza muscular e que esta condição está associada a piores prognósticos, o objetivo deste estudo foi avaliar a fraqueza muscular medida através da FAM em pacientes ambulatoriais com IC e determinar a sua associação com prognóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi avaliada uma coorte de pacientes com diagnóstico de IC provenientes do ambulatório de IC e Transplante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de IC com classe funcional I a IV da New York Heart Association (NYHA) [10], sem sinais clínicos de congestão. Foram excluídos os pacientes com limitação nos movimentos das mãos, outra doença inflamatória ativa ou doença que apresente manifestação de depleção muscular característica. A coleta foi realizada no período de março de 2012 a março de 2014.

Variáveis

Parâmetros antropométricos foram coletados durante consulta médica do ambulatório. Através do prontuário foram obtidas a etiologia da doença, classe funcional (NYHA), comorbidades e níveis séricos de creatinina. O valor de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi obtido através de ecocardiografia bidimensional. Dados sobre o óbito dos pacientes foram coletados através de consulta ao prontuário online do hospital e contato telefônico.

Medidas Antropométricas

As variáveis antropométricas avaliadas foram peso, estatura, circunferência muscular do braço (CMB), força do aperto de mão (FAM), ângulo de fase (AF) e massa magra.

As medidas antropométricas de peso (kg) e estatura (m) foram aferidas com o indivíduo descalço e utilizando, respectivamente, o mínimo de roupa possível no centro da base da balança (Filizola PL 180; Filizola, Brasil) e estadiômetro fixo.

Para o cálculo da CMB foi utilizada a fórmula proposta por Jelliffe (1973): $CMB (cm) = [CB (cm) - \pi \times PCT (mm)]$ [11]. O valor de ponto médio do braço (entre a intersecção da borda supra lateral do processo acromial e olécrano) foi utilizado para os mensurar os valores de circunferência de braço (CB) e prega cutânea tricipital (PCT). A dobra da PCT foi mensurada com um adipômetro científico (Cescorf Scientific, Cescorf, Brasil) a partir do ponto médio da parte posterior do braço relaxado ao lado do corpo. Esta medida foi aferida três vezes consecutivas para o cálculo da média aritmética, que foi comparada aos valores de Frisancho (1981), de

acordo com sexo e idade e classificados por faixas de Percentis [12].

Força do aperto de mão

A FAM foi mensurada a partir do dinamômetro Jamar[®] (Sammons Preston e Korea). A medida de aferição foi realizada com o indivíduo sentado, nas duas mãos (dominante e não-dominante) e, após a familiarização com o equipamento, foram instruídos a apertar com o máximo de força possível. Para o exame, o indivíduo manteve os braços pendentes ao lado do corpo, foram realizadas três aferições com cada mão de maneira alternada, respeitando o tempo de um minuto entre as repetições e o valor utilizado na análise foi o maior valor obtido em cada lado [13]. O valor de FAM foi definido como a média entre o maior valor da mão direita e o maior valor da mão esquerda, e devido à ausência de ponto de corte para pacientes com IC, foram utilizados os valores de referência da FAM para população saudável brasileira para classificação dos valores obtidos [13].

Bioimpedância elétrica

Para obter os dados de massa magra e AF foi utilizado a bioimpedância elétrica (BIA) tetrapolar da Biodynamics, modelo 450, 800mA e 50 Khz. A aferição foi realizada com o paciente na posição supina, sem contato com superfície metálica e com eletrodos posicionados pela seguinte orientação: eletrodo distal na base do dedo médio do pé e o proximal entre os maléolos medial e lateral; na mão, eletrodo distal na base do dedo médio e o proximal coincidindo com o processo estilóide.

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi elaborado de acordo com a Declaração de Helsinki. O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o registro 110323. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido, antes da coleta dos dados.

Análise Estatística

Os dados analisados em variáveis contínuas estão apresentados como média

e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney e as categóricas foram comparadas por teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Utilizando o método de Kaplan-Meier foram obtidas as curvas de sobrevida e comparadas com o teste de Log-Rank. A correlação de Spearman foi realizada para determinar a correlação entre a FAM e outras variáveis contínuas de distribuição não-normal. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a influência de diversas variáveis na FAM. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* estatístico SPSS ver. 18 para *Windows* (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo um total de 400 pacientes, com média de idade de 60 ± 13 anos, predominantemente do sexo masculino (63%). As características basais da população estudada constam na Tabela 1. A etiologia isquêmica foi a mais prevalente com 33%, e as classes funcionais I-II representaram 77,5% dos indivíduos. As comorbidades mais frequentes eram a diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 1. Características basais da população de estudo

| | Total (n=400) | Vivos (n=334) | Mortos (n=66) | p |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| Idade (anos) | 60 ± 13 | $58,2 \pm 13$ | $69,3 \pm 11$ | <0,001 |
| Sexo (masculino) | 253 (63%) | 206 (61%) | 47 (70%) | 0,091 |
| Etiologia | | | | |
| Isquêmica | 132 (33%) | 105 (36%) | 27 (43%) | 0,150 |
| Classe Funcional | | | | |
| I-II | 310 (77,5%) | 260 (85%) | 50 (82%) | 0,220 |
| Creatinina (mg/dL) | $1,35 \pm 1,03$ | $1,33 \pm 1,1$ | $1,45 \pm 0,6$ | 0,002 |
| FEVE (%) | 35 ± 13 | $35,9 \pm 13$ | $28,6 \pm 8,9$ | <0,001 |
| Comorbidades | | | | |
| Diabetes Mellitus | 146 (36,5%) | 116 (34%) | 30 (44%) | |
| DPOC | 21 (5,3%) | 13 (3%) | 8 (11%) | 0,012 |
| Hipertensão | 221 (55%) | 177 (53%) | 44 (65%) | 0,080 |
| Câncer | 13 (3,3%) | 9 (3%) | 4 (6%) | 0,150 |
| Fibrilação Atrial | 85 (21,3%) | 63 (18%) | 22 (32%) | 0,030 |

FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Na Tabela 2 estão apresentados os parâmetros de avaliação nutricional. O sobrepeso foi a categoria de IMC mais encontrada, sendo identificada em 35% da população estudada, seguido pela eutrofia (33%). A média da FAM pode ser considerada significativamente maior no grupo de indivíduos que sobreviveram ($p = 0,048$). Entre os participantes que foram a óbito 46% apresentavam fraqueza pela mão direita e 40% pela mão esquerda.

Tabela 2. Parâmetros de avaliação nutricional da população de estudo

| | Total (n=400) | Vivos (n=334) | Mortos (n=66) | p |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 6 | 27,4 ± 5,6 | 25,9 ± 5,5 | 0,057 |
| Desnutrição | 13 (3%) | 10 (3%) | 3 (5%) | 0,370 |
| Eutrofia | 134 (33%) | 107 (32%) | 27 (42%) | |
| Sobrepeso | 141 (35%) | 120 (36%) | 21 (32%) | |
| Obesidade | 110 (27%) | 96 (29%) | 14 (22%) | |
| FAM (kgf) | 25 ± 10 | 25,3 ± 10,5 | 22,7 ± 8,9 | 0,048 |
| Mão direita ≤ percentil 10 | 167 (41%) | 136 (40%) | 31 (46%) | 0,410 |
| Mão esquerda ≤ percentil 10 | 153 (38%) | 126 (37%) | 27 (40%) | 0,680 |
| BIA | | | | |
| Ângulo de fase (°) | 7 ± 1,2 | 7,24 ± 1,15 | 6,4 ± 1,29 | <0,001 |
| Massa magra (kg) | 56 ± 13 | 56,5 ± 12,5 | 54,1 ± 13,7 | 0,240 |
| CMB (cm) | 26 ± 3 | 26,1 ± 3,5 | 25,6 ± 3,74 | 0,490 |
| < percentil 10 | 59 (15%) | 44 (13%) | 15 (23%) | |

IMC: Índice de Massa Corporal; FAM: Força do Aperto de Mão; BIA: Bioimpedância Elétrica; CMB: Circunferência Muscular do Braço.

A partir do método de correlação de Spearman as variáveis antropométricas de CMB, massa magra, AF e IMC obtiveram resultados considerados como estatisticamente significativos em relação à FAM. Foram encontradas correlações moderadas com as variáveis massa magra ($p < 0,001$) e CMB ($p < 0,001$), enquanto IMC ($p < 0,001$) e AF ($p < 0,001$) apresentaram valores considerados como correlação fraca (Figura 1). A idade foi a única variável analisada inversamente correlacionada com a FAM ($p < 0,001$).

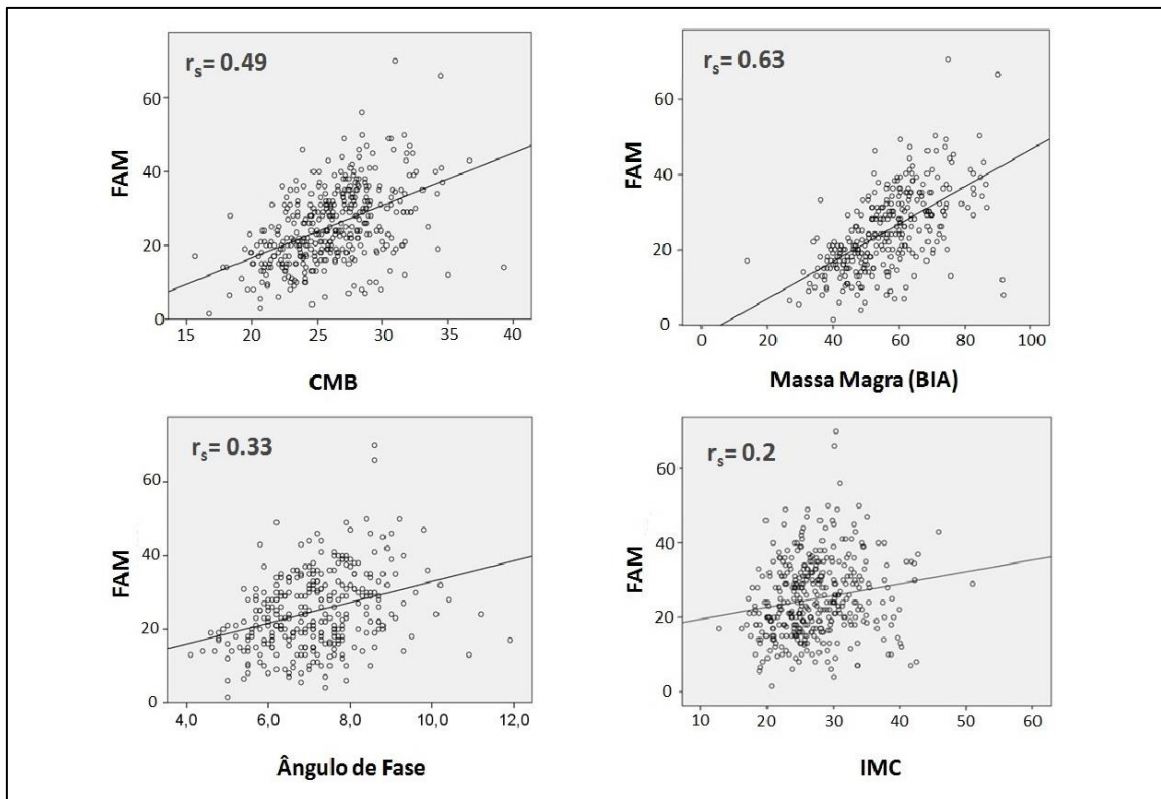


Figura 1. Correlação de Spearman entre a força do aperto de mão e variáveis antropométricas.

Em um modelo de regressão linear múltipla a FAM foi independentemente associada com a idade, sexo, CMB, massa magra (e classe funcional. As variáveis estudadas explicam 56% da variação da FAM ($r^2 = 0,56$; $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla

| Variáveis | Coefficiente β | P |
|-------------------|----------------------|--------|
| Idade | -0,2 | <0,001 |
| Sexo | 10,4 | <0,001 |
| CMB | 0,47 | 0,005 |
| Massa magra (BIA) | 0,12 | 0,027 |
| Classe funcional | -2,69 | <0,001 |

CMB: Circunferência Muscular do Braço. BIA: Bioimpedância Elétrica

A primeira análise da associação entre fraqueza muscular e prognóstico foi realizada considerando-se os óbitos por todas as causas. As curvas de Kaplan-

Meier não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre a porcentagem de sobrevida no grupo de indivíduos classificados com fraqueza muscular pelo percentil 10 medida através da FAM, quando comparada com os indivíduos sem fraqueza muscular. Este resultado foi verificado tanto nos testes realizados na mão direita, quanto na mão esquerda (Figura 2).

A segunda análise foi feita com o desfecho de óbito cardiovascular. Assim como na análise de mortalidade geral, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na medida realizada pela mão direita e na mão esquerda (Figura 2).

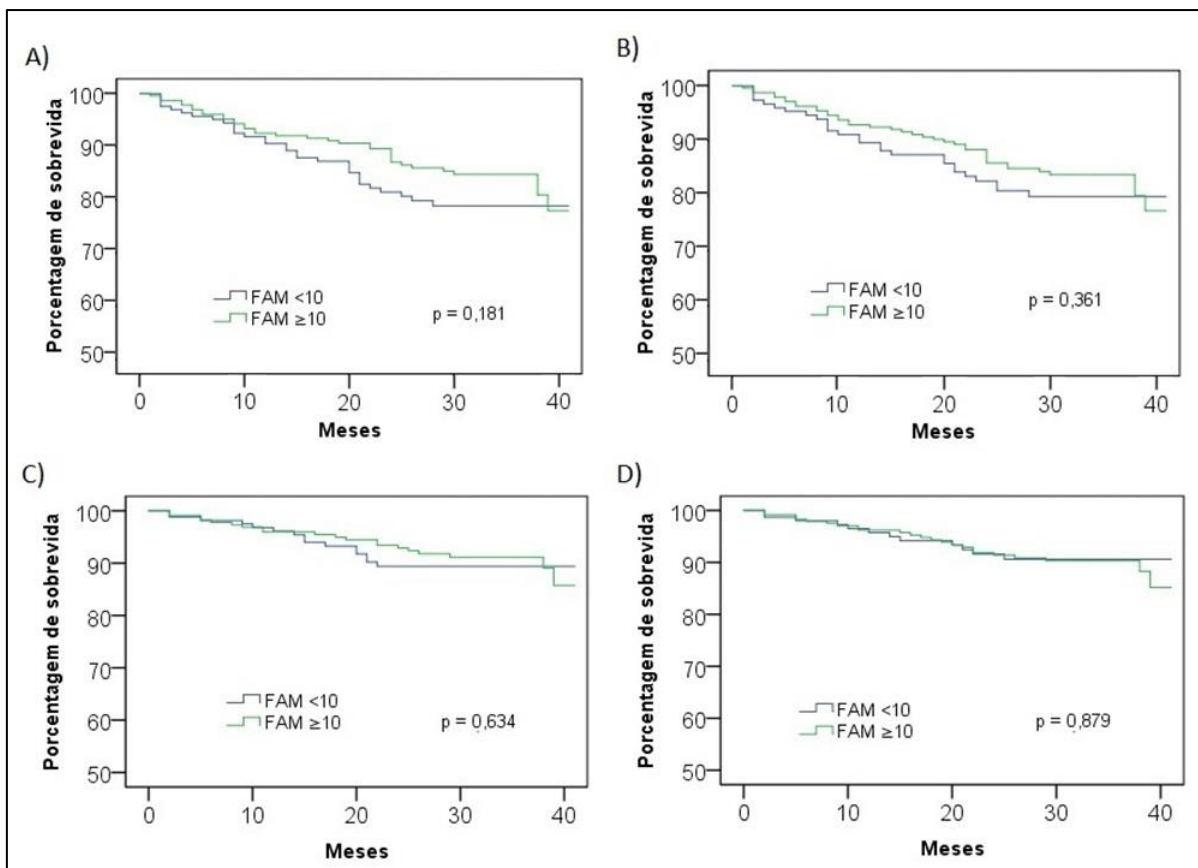


Figura 2. Resultado de Kaplan-Meier para curvas de sobrevida livre de eventos em indivíduos classificados com fraqueza muscular (<percentil 10) versus indivíduos classificados sem fraqueza. A) Fraqueza muscular pela mão direita e óbitos por todas as causas; B) Fraqueza muscular pela mão esquerda e óbitos por todas as causas; C) Fraqueza muscular pela mão direita e óbitos por causas cardiovasculares; D) Fraqueza muscular pela mão esquerda e óbitos por causas cardiovasculares.

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram correlações significativas entre a FAM e métodos clássicos de avaliação nutricional, como IMC, CMB e massa magra medida pela BIA. Os resultados das análises do presente estudo também demonstraram que foram classificados com fraqueza muscular mais de um terço dos pacientes estudados e, entre os pacientes que foram a óbito, 46% foram considerados com fraqueza pela mão direita e 40% pela mão esquerda, utilizando um ponto de corte determinado para a população brasileira saudável. Além disso, um modelo incluindo parâmetros de avaliação nutricional e características clínicas relevantes para pacientes com IC parece explicar de maneira substancial a variação da FAM.

O IMC, por avaliar somente o peso e a estatura, pode classificar incorretamente os indivíduos com IC quanto ao estado nutricional, pois estes possuem alterações hídricas e perda de massa muscular em decorrência da progressão da doença independente da categoria de IMC. Portanto, o IMC não deve ser recomendado para determinar o estado nutricional [14] e como indicador prognóstico em pacientes com IC [15, 16], visto que pode classificá-los erroneamente por superestimar o peso dos indivíduos enquanto os mesmos estão desnutridos.

A FAM pode ser considerada um método vantajoso de avaliação nutricional em pacientes com IC por não ser influenciada por possíveis alterações hídricas característica da doença. Os pacientes com IC possuem perda muscular devido à progressão da doença, podendo levar a um estado de caquexia que é considerada uma síndrome relacionada à menor sobrevivência.

A associação entre FAM e mortalidade tem sido observada em diversas populações, como indivíduos de meia idade, idosos, IC, doença renal [9, 17, 18, 19, 20]. Estudos demonstram que a FAM pode ser considerada preditor independente de mortalidade para todas as causas e morte cardiovascular em indivíduos com doença renal no menor tercil [20] e em IC nos valores abaixo da mediana [16]. Em indivíduos hospitalizados, menores valores de FAM foram relacionados com a perda de função muscular, alterando a capacidade destes para exercer atividades diárias [21]. Em um estudo com pacientes oncológicos hospitalizados, aqueles classificados no tercil mais baixo de FAM apresentaram maior tempo de hospitalização [22].

A média de FAM encontrada neste estudo foi menor nos indivíduos que foram

a óbito do que nos indivíduos vivos, assim como em pacientes com IC do estudo de Izawa et al. (2008), porém, apesar de sua amostra ter faixa etária semelhante aos nossos, estes apresentaram maiores valores médios de FAM tanto nos indivíduos em geral ($33,3 \pm 8,6$), quanto nos indivíduos vivos ($36,3 \pm 9,2$) e nos que foram a óbito ($30,3 \pm 8$) [18]. No entanto, deve-se considerar que o estudo japonês incluiu apenas indivíduos do sexo masculino e excluiu aqueles com classe funcional IV, o que deve explicar os maiores valores encontrados.

Apesar dos valores médios de FAM diferentes entre os grupos, o que demonstrou uma diminuição deste valor nos mortos, quando foram classificados de acordo com o ponto de corte de fraqueza muscular estipulado para a população saudável, não houve diferença de sobrevivência. É provável que este ponto de corte esteja superestimando a prevalência de fraqueza muscular nos pacientes com IC, o que se reflete na alta prevalência desta condição na população estudada. Considerando que esta população já apresenta uma doença de característica catabólica, onde já é esperado uma menor condição de massa muscular e força, os pontos de cortes de uma população saudável talvez não sejam adequados. No estudo de BUYSER et al. (2013) em idosos do sexo masculino foi demonstrada uma menor força muscular em indivíduos com doença cardiovascular comparado com a FAM de indivíduos saudáveis [23]. Muitos autores ao definirem fraqueza muscular pela FAM utilizam os menores tercios, quartis ou quintis da população estudada, dificultando a padronização e comparação entre os estudos. Além disso, nenhum deles comparou com valores de referência como é o caso do nosso trabalho, reforçando que valores específicos para esta população se saem melhor na associação com mortalidade.

A massa muscular é um determinante da força muscular e sua diminuição é associada com pior qualidade de vida, capacidade de recuperação e mortalidade. A avaliação pela FAM quantifica a força muscular do paciente, mas ainda é considerado um método pouco explorado na população com IC. Entretanto, há estudos em outras populações que demonstram uma relação significativa da FAM com métodos de avaliação da massa muscular e também com o prognóstico dos pacientes [9, 24, 20]. Colín-Ramírez et al. (2011) estudaram 405 pacientes com IC e verificaram que o IMC não foi um bom preditor de mortalidade independente de outros parâmetros [16]. No nosso estudo, o IMC apresentou uma correlação fraca com a FAM, não entrando no modelo de regressão linear.

O AF é obtido através da BIA e pode ser utilizado como indicador de composição corporal e estado nutricional, em que quanto menor valor de AF, pior estado nutricional [25]. Dados da literatura demonstram que em diversas doenças, o AF diminuído está associado com pior estado nutricional, menor qualidade de vida e pior prognóstico [26, 27, 28]. Além disso, Colín-Ramírez et al. (2012) verificaram em pacientes com IC que AF inferior a 4,2^o foi associado com piores classes funcionais, menores valores de FAM e mortalidade [29]. Nossas análises demonstraram uma correlação significativa da FAM com AF, e a média encontrada foi próxima às médias de uma população saudável, sendo 6,96^o±1,10 e 5,97^o±0,83 para o sexo masculino e feminino, respectivamente [30], o que pode ser explicado pelo fato de a nossa população ser composta por pacientes estáveis com baixa prevalência das classes funcionais mais graves.

Além do AF, a BIA gera o valor de massa magra do paciente e, de forma semelhante à nossa análise, Itoh et al. (2015) encontraram uma correlação positiva e significativa entre a FAM e a massa magra medida pela BIA ($r = 0.54$) em pacientes hospitalizados com doença hepática [31].

A CMB é o método de avaliação da massa muscular mais utilizado por ser considerado simples e prático. Na população idosa a CMB é diretamente associada com a FAM e inversamente associada com mortalidade [32, 33]. O mesmo resultado de associação entre FAM e CMB foi encontrado em nossa análise, indicando que para cada centímetro de aumento na CMB, o valor da FAM aumentou em 0,47kgf de maneira significativa.

Ao analisarmos a associação da FAM com a idade e a classe funcional do paciente encontramos associações inversas, representando que o aumento da idade ou em uma categoria de classe funcional, está associado a uma diminuição da FAM. Portanto, os indivíduos mais novos ou com melhor classe funcional demonstraram maiores valores de FAM. A partir dos resultados encontrados, a FAM e a idade demonstraram uma correlação significativa, negativa e fraca. Esta mesma associação inversa entre FAM e idade foi demonstrada em uma coorte de indivíduos de meia idade e idosos, onde foi demonstrada uma diferença média da FAM entre o grupo de indivíduos mais novos (35-44 anos) e os mais velhos (65-74 anos) de 11,1kgf nos homens e 8,8kgf nas mulheres [9].

Visto que não há definição de ponto de corte para fraqueza muscular medida através da FAM para pacientes com IC, utilizamos os valores de um estudo que

avaliou a população saudável brasileira. Schlüssel et al. (2008) avaliaram a FAM a partir das duas mãos em 1122 homens e 1928 mulheres no Brasil e utilizaram para a definição dos percentis o maior valor de cada mão, sexo e a idade do indivíduo, sendo aqueles com valores abaixo do percentil 10 considerados com indicativo de perda funcional [13]. A partir desta classificação, nossos pacientes que apresentaram valores abaixo do percentil 10 foram considerados com fraqueza muscular.

Neste estudo devem ser consideradas algumas limitações que podem ter interferido nos resultados. Primeiro, a aferição da FAM foi realizada apenas no momento de entrada no estudo, portanto não houve acompanhamento das mudanças no valor da FAM ao longo do tempo. Segundo, não há definição de pontos de corte para determinar fraqueza muscular através da FAM em pacientes com IC, o que impossibilitou uma classificação mais precisa nesta população.

CONCLUSÃO

As correlações com outros parâmetros de avaliação nutricional e o modelo de regressão demonstraram que a FAM é uma medida com potencial utilidade na prática clínica, podendo ser uma alternativa de fácil acesso e baixo custo para avaliação de massa muscular. É importante que sejam definidos valores de ponto de corte da FAM na população com IC para que possam ser realizadas classificações específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BOCCHI E.A., BRAGA F.G.M., FERREIRA S.M.A., ROHDE L.E.P., OLIVEIRA W.A., ALMEIDA D.R., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz de insuficiência cardíaca crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 93, p. 1-71, 2009.
- [2] MCMURRAY J.J.V., ADAMOPOULOS S., ANKER S.D., AURICCHIO A., BOHM M., DICKSTEIN K., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal, v. 33, p. 1787–847, 2012.
- [3] COHN J.N., FERRARI R., SHARPE N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Journal of the American College of Cardiology, v. 35, p. 569-82, 2000.
- [4] SOUZA G.C., SBRUZZI G., HAEFFNER M.P., ZUCHINALI P. Nutrição e exercício físico na insuficiência cardíaca. In: Oliveira, AM; Tavares, AMV; Bosco, SMD. Nutrição e atividade física: Do adulto saudável às doenças crônicas. São Paulo: Atheneu, 2015, cap. 24. p. 445-66, 2015.
- [5] GASTELURRUTIA P., LUPÓN J., DE ANTONIO M., ZAMORA E., DOMINGO M., URRUTIA A., et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: The PLICA study. Clinical Nutrition, p. 1-6, 2014.
- [6] FÜLSTER S., TACKE M., SANDEK S., EBNER N., TSCHÖPE C., DOEHNER W., et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). European Heart Journal, v. 34, p. 512–9, 2013.
- [7] CHEN L, NELSON DR, ZHAO Y, CUI Z, JOHNSTON JA. Relationship between muscle mass and muscle strength, and the impact of comorbidities: a population-based, cross-sectional study of older adults in the United States. BMC Geriatrics, v. 13, 2013
- [8] NORMAN K, STOBÄUS N, GONZALEZ MC, SCHULZKE JD, PIRLICH M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. Clinical Nutrition, v.

30, p. 135–42, 2011.

[9] SASAKI H., KASAGI F., YAMADA M., FUJITA S. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *The American Journal of Medicine*, v.120, p. 337-42, 2007.

[10] NYHA - The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.

[11] GURNEY J.M., JELLIFFE D.B. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and crosssectional muscle and fat areas. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 26, p. 912-5, 1973.

[12] FRISANCHO A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 34, p. 2540-5, 1981.

[13] SCHLÜSSEL M.M., ANJOS L.A., VASCONCELLOS M.T.L., KAC G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clinical Nutrition*, v. 27, p. 601-7, 2008.

[14] GASTELURRUTIA P., LUPÓN J., DOMINGO M., et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology*, v. 108, p. 1166-70, 2011.

[15] FRANKENSTEIN L., ZUGCK C., NELLES M., SCHELLBERG D., KATUS H.A., REMPPIS B.A. The obesity paradox in stable chronic heart failure does not persist after matching for indicators of disease severity and confounders. *European Journal of Heart Failure*, v. 11, p. 1189–94, 2009.

[16] COLÍN-RAMÍREZ E., OREA-TEJEDA A., CASTILLO-MARTÍNEZ L., MONTAÑO-HERNÁNDEZ P., SÁNCHEZ-RAMÍREZ A., PINEDA-JUÁREZ J.A., et al. Malnutrition syndrome, but not body mass index, is associated to worse prognosis in heart failure patients. *Clinical Nutrition*, v. 30, p. 753-8, 2011

[17] RANTANEN T., VOLPATO S., FERRUCCI L, HEIKKINEN E., FRIED L.P., GURALNIK J.M. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older

disabled women: exploring the mechanism. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, p. 636-41, 2003.

[18] IZAWA K.P, WATANABE S., OSADA N., KASAHARA Y., YOKOYAMA H., HIRAKI K., et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 16, p. 21–7, 2009.

[19] GALE C.R., MARTYN C.N., COOPER C., SAYER A.A. Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology*, v.36, p. 228-35, 2007.

[20] WANG A.Y., SEA M.M., HO Z.S., LUI S.F., LI P.K., WOO J. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 81, p. 79-86, 2005.

[21] HUMPHREYS J., MAZA P., HIRSCH S., BARRERA G., GATTAS V., BUNOUT D. Muscle Strength as a Predictor of Loss of Functional Status in Hospitalized Patients. *Nutrition*, v. 18, p. 616–620, 2002.

[22] MENDES J., ALVES P., AMARAL T.F. Comparison of nutritional status assessment parameters in predicting length of hospital stay in cancer patients. *Clinical Nutrition*, v.33, p. 466-470, 2014.

[23] BUYSER S.L., PETROVIC M., TAES Y.E., TOYE K.R., KAUFMAN J.M., GOEMAERE S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 43, p. 379–386, 2013.

[24] HEIMBÜRGER O., QURESHI A.R., BLANER W.S., BERGLUND L., STENVINKEL P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 36, p. 1213-25, 2000

[25] BARBOSA-SILVA M.C.G., BARROS A.J.D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 8, n. 3, p. 311-7, 2005a.

- [26] GUPTA D., LAMMERSFELD C.A., VASHI P.G., KING J., DAHLK S.L., GRUTSCH J.F., LIS C.G. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*, v. 8, 2008.
- [27] NORMAN K., STOBAUS N., ZOCHER D., BOSY-WESTPHAL A., SZRAMEK A., SCHEUFELE R., et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 92, p. 612-69, 2010.
- [28] MUSHNICK R., FEIN P.A., MITTMAN N. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney International Supplements*, v. 87, p. 53-6, 2003.
- [29] COLÍN-RAMÍREZ E., CASTILLO-MARTÍNEZ L., OREA-TEJEDA A., VÁZQUEZ-DURÁN M., RODRÍGUEZ A.E., KEIRNS-DAVIS C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition*, v. 28, p. 901-5, 2012.
- [30] BARBOSA-SILVA M.C.G., BARROS A.J.D., WANG J., HEYMSFIELD S.B., PIERSON R.N. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 82, n. 1, p. 49-52, 2005b.
- [31] ITOH S., SHIRABE K., YOSHIKUNI T., TAKEISHI K., HARIMOTO N., IKEGAMI T., et al. Skeletal muscle mass assessed by computed tomography correlates to muscle strength and physical performance at a liver-related hospital experience. *Hepatology Research*. 2015;
- [32] LANDI F., RUSSO A., LIPEROTI R., PAHOR M., TOSATO M., CAPOLUONGO E., et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iLSIRENTE study). *Clinical Nutrition*, v. 29, n. 4, p. 441-7, 2010.
- [33] WANNAMETHEE S.G., SHAPER A.G., LENNON L., WHINCUP P.H. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 86, p. 1339-46, 2007.

ANEXO - NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO

Revista de escolha: Nutrition

INTRODUCTION

Nutrition provides an international forum for professionals interested in the **applied and basic biomedical nutritional sciences, and publishes papers both of clinical interest and of scientific import.** Investigators are encouraged to submit papers in the disciplines of nutritionally related biochemistry, genetics, immunology, metabolism, molecular and cell biology, neurobiology, physiology, and pharmacology. Papers on nutrition-related plant or animal sciences which are not of direct relevance to man, whereas occasionally of interest are not the main focus of the Journal.

Nutrition publishes a wide range of articles, which includes original investigations, review articles, rapid communications, research letters, case reports and special category manuscripts. Manuscripts must be prepared in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" developed by the International Committee of Medical Journal Editors (*N Engl J Med* 1991;324:424-428). All submissions are peer reviewed.

Original Investigation (3000-5000 words including tables, figures and references)

Original investigations are considered full-length applied (human) or basic (bench work) research reports. They cover topics relevant to clinical and basic studies relevant to man in the following areas nutritionally related biochemistry, genetics, immunology, metabolism, molecular and cell biology, neurobiology, physiology, and pharmacology. Studies in adult and pediatric populations are welcome. The work presented in the manuscript must be original; studies confirming previous observations will be considered. Other considerations of a paper's publishability are its importance to the science, the soundness of the experimental design, the validity of methods, the appropriateness of the conclusions and the quality of presentation.

CONDITIONS OF PUBLICATION — ETHICAL AND LEGAL CONSIDERATIONS

All material submitted to *Nutrition*, for any section of the journal, is considered for publication on the understanding that authors (including all coauthors) agree to *Nutrition's* publication policies as stated in this section of the Guidelines to Authors.

In the event of non-compliance with these conditions of publication, including issues that surface after a contribution is published, *Nutrition's* rights include: sending a notice of failure to comply to authors' employers and funding agencies; and/or informing readers via a published correction/retraction; the latter is linked to the original contribution via electronic indexing and becomes part of the formal published record.

Research/publication misconduct is a serious breach of ethics. Such misconduct includes:

- i) Redundant or duplicate publication by same author(s),
- ii) Publication in another source by the same author(s) without acknowledgement or permission from the publisher, or
- iii) Plagiarism or self-plagiarism (publication of material without acknowledging original author source).
- iv) Fabrication of data, not substantiable via review of research records.

Should such publications occur, editorial action would be taken. In certain cases, secondary publication is justifiable and even beneficial; however, such circumstances should be prospectively discussed with and agreed upon by the Editor-In-Chief.

Nutrition will not accept a submission of work previously reported in large part in a published article (duplicate) or that is contained in another paper submitted or accepted for publication in *Nutrition* or elsewhere.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/supporthub/publishing.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/sharingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Authorship

Corresponding Author: One author is designated the corresponding author (not necessarily the senior author) who will be approached to clarify any issues, such as those pertaining to materials and methods, or technical comments. If *Nutrition* receives feedback from its readers concerning the published paper, the corresponding author will be contacted. It is this author's responsibility to inform all coauthors of such matters to ensure they are dealt with promptly.

The corresponding author must affirm in the cover letter at the time of

submission that:

1. None of the material in the manuscript is included in another manuscript, has been published previously, or is currently under consideration for publication elsewhere. This includes symposia proceedings, transactions, books, articles published by invitation, and preliminary publications of any kind except an abstract of less than 250 words. If there is any question concerning potential overlap, the related material must be included for evaluation.

2. Ethical guidelines were followed by the investigator in performing studies on humans or animals and should be described in the paper. The approval of the institutional review board of either animal or human ethics committee must be cited in the Methods.

3. Each author must have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content of the paper and must approve of the final version of the manuscript. Authorship should be based on substantive contributions to each of the following: conception and design of the study; generation, collection, assembly, analysis and/or interpretation of data; and drafting or revision of the manuscript; approval of the final version of the manuscript. Authors are required to include a statement in the Acknowledgements to specify the actual contribution of each coauthor under the above headings.

4. If requested, the authors will provide the data or will cooperate fully in obtaining and providing the data on which the manuscript is based for examination by the editors or their assignees.

Changes to Authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

Changes to author names after acceptance are strongly discouraged and can be accepted only in compelling circumstances.

Before the accepted manuscript is published in an online issue Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram can be found on <http://www.consort-statement.org>.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for more information see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license (see <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. To learn more about existing agreements please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your

manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf e.g. by their research funder or institution

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs (<http://www.elsevier.com/access>).
- No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 2500**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information (<http://elsevier.com/greenopenaccess>). Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<http://support.elsevier.com>) for more information.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

All new manuscripts must be submitted through Nutrition's online submission and review Web site <http://ees.elsevier.com/nut/>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or layout that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to

the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file.

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when crossreferencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

This should include 1) title of paper (**use no abbreviations, limit: 120 characters with spaces**), 2) running head of fewer than 55 characters with spaces, 3) full names of all authors with highest academic degree(s); 4) affiliations of all authors; 4) role of each author in the work (see Authorship); 5) a word count for the entire manuscript (including figures and tables), and the number of figures and tables, 4) the complete mailing address (including telephone, fax, and e-mail address of the corresponding author for e-mailing of proofs and reprint requests).

Abstracts should be no more than **250 words**. The structured abstract for an original investigation should be organized as follows:

Objective: The abstract should begin with a clear statement of the precise objective or question addressed in the paper. If a hypothesis was tested, it should be stated.

Research Methods & Procedures: The basic design of the study and its duration should be described. The methods used should be stated, the statistical data/methods provided and referenced.

Results: The main results of the study should be given in narrative form. Measurements or other information that may require explanation should be defined. Levels of statistical significance should be indicated, including other factors crucial to the outcome of the study.

Conclusion(s): State only conclusions that are directly supported by the evidence and the implications of the findings.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: Illustration Service.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). See <http://www.elsevier.com/highlights> for examples.

Keywords

5—7 key words or phrases should be provided which should be selected from the body of the text and not duplicate title words.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgments

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present

simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Illustration services

Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles (<http://citationstyles.org>), such as Mendeley (<http://www.mendeley.com/features/reference-manager>) and Zotero (<https://www.zotero.org/>), as well as EndNote (<http://endnote.com/downloads/styles>). Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style.

If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/nutrition>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it

should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material can support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Please note that such items are published online exactly as they are submitted; there is no typesetting involved (supplementary data supplied as an Excel file or as a PowerPoint slide will appear as such online). Please submit the material together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. If you wish to make any changes to supplementary data during any stage of the process, then please make sure to provide an updated file, and do not annotate any corrections on a previous version. Please also make sure to switch off the 'Track Changes' option in any Microsoft Office files as these will appear in the published supplementary file(s). For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

- Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required.

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.