



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RODRIGO SOUSA CORDEIRO

***Sarcopenia e Envelhecimento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
DR JOSÉ EDUARDO GRANADA MATEUS

JANEIRO/2017

## **RESUMO**

A sarcopenia é definida como o declínio na massa e função muscular, relacionado com o envelhecimento, constituindo uma condição comum que afeta a população envelhecida de todo o mundo.

A sarcopenia é uma síndrome complexa e multifatorial que resulta de um desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo muscular. Está associada a alterações nos padrões nutricionais e de atividade física, mas também a modificações estruturais, neurológicas, hormonais, inflamatórias, mitocondriais e genéticas.

O seu diagnóstico baseia-se na avaliação da massa e força musculares e do desempenho físico, existindo vários métodos e técnicas recomendados para a sua avaliação.

O tratamento e prevenção da sarcopenia assenta sobretudo em programas de exercícios de resistência e de intervenção nutricional, uma vez que não existem resultados consistentes para as várias terapêuticas farmacológicas testadas.

O diagnóstico, a prevenção e o tratamento da sarcopenia ainda enfrentam grandes desafios dada a ausência de consenso no que concerne aos seus critérios de diagnóstico. Este constrangimento tem dificultado a determinação do seu verdadeiro impacto na saúde dos idosos e na saúde pública em geral, apesar de se prever que está associada à incapacidade, morbidade e a custos em saúde importantes.

O objetivo do presente trabalho é proceder a uma revisão bibliográfica acerca da sarcopenia abordando a sua epidemiologia, os diferentes critérios e métodos diagnósticos, o rastreio, as consequências clínicas, a sua relação com outras síndromes geriátricas, a fisiopatologia e as intervenções terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: sarcopenia, envelhecimento, envelhecimento muscular, massa muscular.

## **ABSTRACT**

Sarcopenia is defined as the decline in skeletal muscle mass and function, associated with aging, and is a common condition affecting the elderly population all over the world.

Sarcopenia is a complex and multifactorial syndrome resulting from an imbalance between muscle anabolism and catabolism. It is associated with changes in nutritional and physical activity patterns, but also to structural, neurological, hormonal, inflammatory, mitochondrial and genetic modifications.

Its diagnosis is based on the assessment of muscle mass and strength and physical performance, and several methods and techniques are recommended to carry out this assessment.

Sarcopenia is treated and prevented mostly through programmes of endurance exercises and nutritional interventions given that there are no consistent results for the various pharmacological therapies tried out.

The diagnosis, prevention and treatment of sarcopenia comprise big challenges because of the lack of consensus with regard to the diagnosis criteria. This constraint has made it difficult to appraise its real impact on the health of the elderly and on public health in general, notwithstanding its forecast impacts in terms of incapacity, morbidity and significant health costs.

The goal of this paper is to carry out a bibliographical review about sarcopenia, encompassing its epidemiology, the different diagnosis criteria and methods, screening, clinical consequences, its relationship with other geriatric syndromes, the physiopathology and the treatments available.

Keywords: sarcopenia, aging, muscle aging, muscle mass.

## ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO.....	1
II.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
III.	DESENVOLVIMENTO.....	4
A)	ENVELHECIMENTO MUSCULAR.....	4
B)	CONCEITOS E DEFINIÇÕES.....	7
C)	EPIDEMIOLOGIA.....	12
D)	DIAGNÓSTICO.....	14
i)	Avaliação da Massa Muscular.....	14
ii)	Avaliação da Força Muscular.....	19
iii)	Avaliação do Desempenho Físico.....	20
iv)	Pontos de Corte.....	22
E)	RASTREIO.....	23
F)	CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS.....	27
G)	RELAÇÃO COM OUTRAS SÍNDROMES GERIÁTRICAS.....	29
i)	Obesidade Sarcopénica.....	29
ii)	Síndrome de Fragilidade.....	30
iii)	Caquexia.....	31
H)	FISIOPATOLOGIA.....	32
i)	Balanço Proteico.....	33

ii)	Atividade Física e Nutrição .....	35
iii)	Alterações Intrínsecas ao Músculo Esquelético .....	36
iv)	Alterações Neuromusculares .....	38
v)	Alterações Endócrinas .....	39
vi)	Inflamação .....	41
vii)	Stress Oxidativo .....	42
viii)	Genética.....	43
ix)	Biomarcadores.....	44
I)	TRATAMENTO.....	46
i)	Atividade Física.....	46
ii)	Nutrição .....	47
iii)	Substituição Hormonal .....	51
iv)	Estratégias Farmacológicas Futuras .....	53
IV.	CONCLUSÃO.....	54
V.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Relação da massa e força muscular com as diferentes fases da vida.....	6
Figura 2 Fatores envolvidos na fisiopatologia da sarcopenia .....	32
Figura 3 Vias celulares simplificadas da síntese e degradação das proteínas musculares .....	34

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 Classificação da sarcopenia de acordo com a etiologia .....	9
Tabela 2 Questionário SARC-F .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

- BIA – Análise de impedância bioelétrica
- DEXA – Absorciometria de raios-X de dupla energia
- DHEA – Dehidroepiandrosterona
- EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People
- FNIH – Foundation for the National Institutes of Health
- GH – Hormona de crescimento
- GHRH – Hormona libertadora da hormona de crescimento
- IGF-1 – Fator de crescimento insulina-like tipo 1
- IL-1 – Interleucina 1
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de massa corporal
- IWGS – International Working Group on Sarcopenia
- MG – Massa gorda
- MMA – Massa magra apendicular
- mtDNA – DNA mitocondrial
- mTOR – Alvo da rapamicina nos mamíferos
- PCR – Proteína C-Reativa
- RMN – Ressonância magnética nuclear
- ROS – Espécies reativas de oxigénio
- SCPT – Stair climb power test
- SPPB – Short physical performance battery
- TC – Tomografia computadorizada
- TFG – Taxa de filtração glomerular
- TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$
- TUGT – Timed up and go test

## I. INTRODUÇÃO

Durante o século XX a esperança média de vida aumentou em 30 anos no mundo ocidental. A par desta mudança demográfica, a proporção da população idosa está a crescer rapidamente, estimando-se que o número de pessoas com mais de 60 anos duplique até 2050. (1–3)

A capacidade de viver de forma independente é crucial para uma boa qualidade de vida em qualquer idade. Com o envelhecimento, esta capacidade é ameaçada por processos degenerativos associados à própria senescência, sobrepostos pelas alterações inerentes às patologias que se acumulam ao longo da vida. Estima-se que o número de idosos que irão necessitar de cuidados pela perda de independência funcional irá quadruplicar até 2050. (3)

O declínio progressivo da massa muscular esquelética, associado ao envelhecimento, representa uma das causas mais importantes do decréscimo funcional e da perda de independência em idosos. (4–6) Para caracterizar este fenómeno, o termo sarcopenia foi introduzido pela primeira vez em 1989 por Irwin Rosenberg. A sua definição tem sido desde então enriquecida com os avanços científicos e tecnológicos. (2)

Atualmente a sarcopenia tem sido definida como a perda gradual e generalizada da massa muscular esquelética, relacionada com a idade, que é acompanhada pela diminuição da força muscular e/ou baixo desempenho físico. (7)

A sarcopenia constitui um estado da saúde débil que tem como principais consequências a limitação do desempenho físico e a incapacidade funcional, o que aumenta o risco de quedas, hospitalizações, dependência e mortalidade. (4) Por outro lado, e como as funções do tecido muscular não se limitam à função motora, as consequências metabólicas da sarcopenia têm igualmente impacto significativo na população envelhecida. (8)

Esta síndrome geriátrica representa, portanto, um potencial problema de saúde pública pelas múltiplas consequências clínicas e sociais.

Considerando o exposto, a problemática da sarcopenia na população envelhecida emerge como uma matéria de extrema importância, sendo cada vez mais relevante a sua compreensão, de modo a promover melhores cuidados de saúde em prol de um envelhecimento ativo e saudável.

## **II. MATERIAIS E MÉTODOS**

A recolha de informação para esta revisão foi obtida através da base de dados bibliográfica PubMed, limitando a pesquisa a estudos publicados entre 2010 e 2016, em inglês e português. Foram utilizados os seguintes termos: “Sarcopenia/etiology”; “Sarcopenia/epidemiology”; “Sarcopenia/physiopathology”; “Sarcopenia/prevention and control”; “Sarcopenia/diagnosis”; “Sarcopenia/complications” e “Sarcopenia/therapy”.

O critério inicial de seleção dos artigos baseou-se na presença das palavras-chave no título ou no resumo. Após a leitura do resumo dos artigos obtidos, a seleção apoiou-se sobretudo na relevância e atualidade do conteúdo. Por último, após leitura integral dos artigos foram excluídos alguns cujo teor não se revelou útil.

### **III. DESENVOLVIMENTO**

#### **A) ENVELHECIMENTO MUSCULAR**

O processo de envelhecimento é inevitavelmente acompanhado por mudanças estruturais e funcionais em órgãos vitais. O músculo esquelético, que representa cerca de 40% do peso corporal total, deteriora-se quantitativa e qualitativamente com o envelhecimento. Por desempenhar um papel central na mobilidade e função metabólica, qualquer dano nas suas propriedades tem um efeito extremamente importante na saúde humana. (9)

Ao longo da faixa etária dos 20 aos 80 anos há uma redução de 30% na massa muscular e de 20% na área de secção transversal muscular, sendo esta redução mais notável nos grupos musculares dos membros inferiores, onde a área transversal do vasto lateral pode estar reduzida em até 40%. (10) Este decréscimo torna-se mais evidente a partir da quinta década de vida quando se observa um declínio na massa muscular esquelética de, aproximadamente, 8% por década até aos 70 anos e de cerca de 15% nas décadas seguintes. (11) Por outro lado, o declínio na massa livre de gordura é duas vezes superior nos homens comparativamente às mulheres e é amplificado nos indivíduos sedentários relativamente aos fisicamente ativos. (12) Em paralelo, a força muscular diminui 10 a 15% por década até aos 70 anos, passando posteriormente a ser de 25 a 40%, em cada 10 anos. (13,14)

O músculo esquelético é constituído por milhares a centenas de milhares de fibras, que de acordo com a sua estrutura e composição molecular são classificadas em tipo I (fibras lentas) e tipo II (fibras rápidas). (3,15) As fibras do tipo I, de contração lenta, têm uma elevada capacidade oxidativa devido à grande quantidade de mitocôndrias e enzimas aeróbias, sendo por isso altamente resistentes à fadiga. As fibras do tipo II são fibras de contração rápida, com menor capacidade oxidativa, que fadigam mais rapidamente, estando assim adaptadas para contrações rápidas e descontínuas. Estas últimas podem ser subdivididas em IIA e IIB, sendo

as do tipo IIB mais rápidas e dependentes da glicólise como fonte energética. As fibras do tipo IIA têm um perfil contráctil e metabólico intermédio. (13,16)

A diminuição da massa muscular com o envelhecimento parece ser devida principalmente ao decréscimo do número de fibras musculares, que afeta na mesma proporção as fibras do tipo I e II. No entanto, também o diâmetro das fibras musculares é afetado, mas a este nível são as fibras do tipo II que são predominantemente atingidas, sofrendo uma redução de 10% a 40%, contrariamente às fibras do tipo I cujas dimensões não sofrem grandes alterações. Vários estudos têm demonstrado que, entre as fibras rápidas, as do tipo IIB são as que percentualmente são mais afetadas tanto em número como em tamanho. (3,13,15,16)

A par desta remodelação, ocorrem alterações na qualidade das fibras musculares com consequente redução da sua capacidade intrínseca de gerar força. Os mecanismos subjacentes incluem a perda de elasticidade e alterações nos processos celulares e moleculares, que afetam as células satélite, a função mitocondrial, o acoplamento excitação-contração e a interação entre os miofilamentos. (3,13,17)

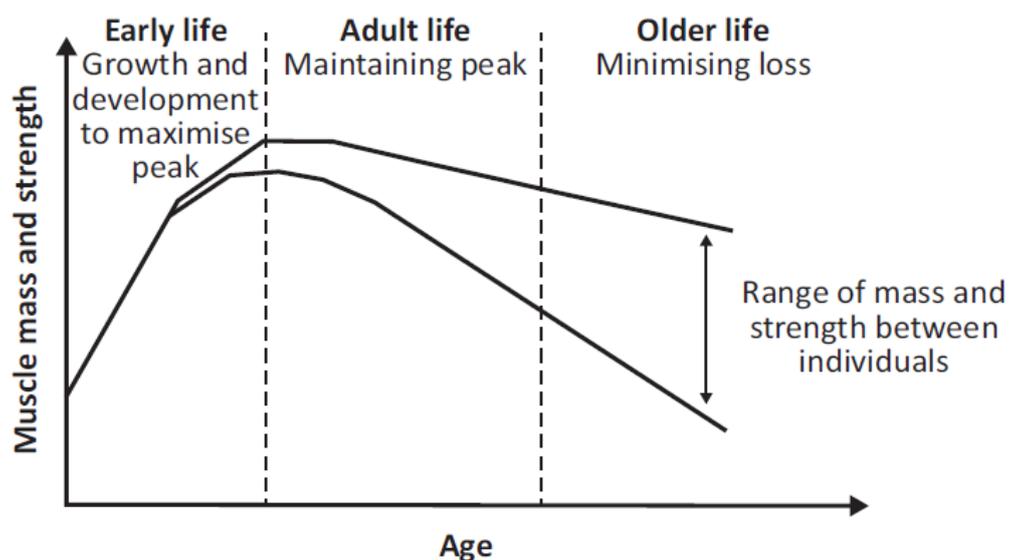
É importante notar que várias alterações fisiológicas adicionais estão associadas ao envelhecimento muscular e que muitas delas não ocorrem dentro das fibras musculares, não alterando a estrutura e a função básica das miofibrilas. (17) Exemplos destas alterações são o acúmulo de tecido adiposo entre as fibras musculares, a perda de neurónios motores, a remodelação das unidades motoras através da reinervação colateral e o comprometimento da ativação neuromuscular. (15,17)

Por último, também a arquitetura geral do músculo esquelético se altera com o envelhecimento, verificando-se uma diminuição nas dimensões dos fascículos musculares e do ângulo de inserção dos tendões (ângulo de penação). A diminuição do comprimento fascicular leva a uma perda de sarcómeros em série com consequente redução da velocidade de encurtamento muscular, enquanto que a diminuição do ângulo de penação induz uma perda

de sarcômeros em paralelo e, portanto, a um decréscimo no potencial de gerar força muscular. Esta característica morfológica do músculo é um dos principais determinantes da mecânica e da função global do músculo esquelético. (15)

Apesar do anteriormente exposto, existe uma variação considerável na massa e força musculares entre os idosos, o que pode ser explicado, em parte, pela observação de que nessa faixa etária estas são determinadas não só pela taxa da perda muscular, mas também pela quantidade de massa e força muscular alcançada nos primeiros anos de vida, tal como é ilustrado na figura 1. Assim, baixos picos de massa muscular na juventude estão associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de sarcopenia, fragilidade e incapacidade com o avançar da idade. Portanto, fatores que interfiram no crescimento, como a prematuridade ou a nutrição precoce, podem influenciar a massa e força musculares na idade avançada. (18,19)

De acordo com Dodds et al. (20) ao se considerar todos os fatores etiológicos da sarcopenia, ao longo do curso de vida, amplia-se substancialmente a janela para potenciais intervenções que visem prevenir ou retardar o seu desenvolvimento.



**Figura 1** Relação da massa e força muscular com as diferentes fases da vida. Fonte: Dodds e Sayer., 2015. (19)

## **B) CONCEITOS E DEFINIÇÕES**

O termo sarcopenia, derivado das palavras gregas “sarx” (carne) e “penia” (perda), foi proposto pela primeira vez em 1989 por Irwin Rosenberg para descrever a diminuição da massa muscular que ocorre com o envelhecimento. (7) Esta perda muscular leva à diminuição da força, da taxa metabólica e da capacidade aeróbica com consequente redução da capacidade funcional. (10)

Embora o termo seja mais frequentemente aplicado aos idosos, a sarcopenia pode estar associada a condições que não ocorrem exclusivamente nessa faixa etária, como o desuso muscular, a desnutrição ou doenças inflamatórias. No entanto, as consequências funcionais são geralmente menos relevantes nos indivíduos mais jovens, pois a sua massa e força musculares são, em regra, maiores antes destas condições se instalarem. (21,22)

Apesar disso, não é consensual a utilização da sarcopenia como termo genérico para indivíduos de qualquer idade. (23) Fearon et al. (24) sugerem mesmo o uso do termo miopenia para descrever a perda muscular, clinicamente relevante, associada a qualquer patologia e em qualquer idade, reservando a sarcopenia para a perda muscular devida ao envelhecimento nos idosos.

Dada a variabilidade de definições existentes na literatura para a sarcopenia, não existe atualmente uma definição clínica consensual. (4,25) Isto deve-se, por um lado, à falta de padronização na avaliação da massa muscular esquelética funcional e, por outro, ao crescente entendimento da relação entre a massa, força e desempenho musculares. (6,26)

De forma não inteiramente consistente, os estudos revelam que a relação entre a massa e a função muscular não é direta, isto é, a diminuição da massa muscular, por si só, está fracamente associada com a redução da função muscular. (26–28)

Apesar do declínio da massa muscular ser acompanhado por uma perda de força, a diminuição da última é três vezes mais rápida, o que sugere que outros fatores influenciam a força muscular. (29) Além disso, o aumento da massa muscular não aumenta necessariamente a força, mas o aumento da força, com o treino de resistência, leva a alterações mensuráveis na massa muscular. A correlação entre a massa e força musculares em idosos é portanto inconsistente e pouco robusta. Várias alterações inerentes ao envelhecimento contribuem para esta inconsistência como a infiltração de tecido fibroso e adiposo no músculo, alterações na ativação neuromuscular e alterações no ângulo de inserção dos tendões. (23) Por esta razão, Clark e Manini (4) propuseram a utilização do termo dinapenia para descrever a perda de força muscular relacionada com o envelhecimento, para se diferenciar do declínio da massa. Assim sendo, a perda de força é um processo multifatorial, em que o declínio da massa muscular é apenas uma das múltiplas causas. (4,17)

Com efeito, nos últimos anos, os clínicos e os investigadores têm defendido a inclusão da força muscular e do desempenho físico, juntamente com a avaliação da massa muscular, no diagnóstico da sarcopenia a fim de melhorar a precisão do mesmo. (6)

A incorporação destes parâmetros permite avaliar de forma mais apropriada as habilidades funcionais, o que tem sido corroborado por diversos estudos que revelam que a função neuromuscular global, e não simplesmente a massa muscular, constitui um fator determinante na saúde dos idosos. (4) O conceito de sarcopenia expandiu-se, assim, relativamente às definições mais antigas que se centravam apenas na massa muscular. (30)

Como se pode constatar, o aperfeiçoamento constante da definição de sarcopenia tem conduzido a uma variação significativa no seu significado. A par disso, têm surgido várias tentativas de padronizar internacionalmente esta condição. (11)

Em 2010 a European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) reconheceu a sarcopenia como uma síndrome geriátrica caracterizada pela perda progressiva e

generalizada da massa e força muscular, a qual aumenta o risco de incapacidade física, perda de qualidade de vida e morte. Para o seu diagnóstico este grupo recomenda utilizar como critérios a diminuição da massa e da função muscular (força e/ou desempenho físico), o que permite que o diagnóstico tenha maior valor clínico. Segundo o mesmo grupo, o estadiamento da sarcopenia, ao refletir a sua gravidade, pode auxiliar a sua gestão clínica, nomeadamente na seleção de terapêuticas e na definição de metas de recuperação adequadas. Assim, sugere três estadios: “pré-sarcopenia”, “sarcopenia” e “sarcopenia grave”. A fase de “pré-sarcopenia” é caracterizada apenas pela diminuição da massa muscular sem impacto na força muscular ou no desempenho físico. Esta fase só pode ser identificada por técnicas que meçam com precisão a massa muscular, utilizando dados referentes às populações padrão. O estadio de “sarcopenia” é caracterizado pela diminuição da massa muscular além da redução da força muscular ou do desempenho físico. A “sarcopenia grave” ocorre quando os três critérios estão presentes. Além disso, o EWGSOP refere que a sarcopenia pode ser classificada como primária quando nenhuma outra causa, para além do próprio envelhecimento, é evidente ou secundária quando é estabelecida uma causa (tabela 1). Todavia, em muitos idosos a etiologia é multifatorial o que dificulta a utilização desta classificação. (7)

<b>Sarcopenia Primária</b>	
Relacionada com a idade	Nenhuma outra causa identificada além do envelhecimento
<b>Sarcopenia Secundária</b>	
Relacionada com a atividade física	Pode resultar do repouso no leito, estilo de vida sedentário ou descondicionamento físico
Relacionada com a doença	Associada à falência grave de órgãos (coração, pulmão, fígado, rim e cérebro), doenças inflamatórias, neoplásicas ou endócrinas
Relacionada com a nutrição	Resultado da ingesta inadequada de calorias e/ou proteínas, distúrbios gastrointestinais ou uso de medicamentos que causam anorexia

**Tabela 1** Classificação da sarcopenia de acordo com a etiologia. Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2010. (7)

Em 2011 o International Working Group on Sarcopenia (IWGS) publicou um consenso em que considera que o diagnóstico de sarcopenia se deve basear na diminuição da massa muscular em combinação com um mau desempenho físico. Em oposição ao EWGSOP, este grupo de trabalho não inclui a força muscular como parte integrante do diagnóstico. (10)

Mais recentemente, em 2014, a Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) considerou que a sarcopenia deve ser encarada como uma verdadeira condição médica, além da que é encontrada no envelhecimento dito normal. Como tal, a sua definição não se pode basear apenas na massa muscular. Assim, segundo este grupo, para se estabelecer o diagnóstico tem de haver uma redução da força de preensão manual e uma baixa massa magra apendicular (MMA) ajustada ao índice de massa corporal (IMC). (26)

Este grupo considerou que a velocidade de marcha lenta, isto é, o comprometimento da mobilidade, constitui uma consequência primária da perda de massa e força muscular, e por isso não deve, necessariamente, fazer parte do processo de diagnóstico. (31) No entanto, a FNIH reconhece que o desempenho físico representa um parâmetro adequado para monitorizar os efeitos das intervenções terapêuticas. A FNIH estabeleceu ainda pontos de corte clinicamente relevantes para a perda de massa e força muscular, os quais serão abordados na secção do diagnóstico, que revelaram estar significativamente associados com a incidência de perda funcional em idosos sem limitações prévias. A operacionalização do diagnóstico da sarcopenia pela FNIH é, segundo o próprio grupo, um trabalho em progresso que está sujeito a um contínuo aperfeiçoamento. (26,29,31)

Contudo, nem todos os autores são a favor da atual expansão da definição de sarcopenia. De acordo com Visser (29) a não combinação, num único conceito, dos três parâmetros (massa, força e desempenho físico) pode facilitar os estudos de investigação e aumentar assim a compreensão das alterações musculares relacionadas com o envelhecimento, bem como do impacto que cada um destes fatores, individualmente, tem na saúde dos idosos.

Outros argumentos contra o uso de uma definição mais ampla para a sarcopenia enfocam especificamente na inclusão do desempenho físico, uma vez que muitas outras causas não musculares, como a doença vascular periférica com claudicação intermitente, patologias articulares, vertigens, mau funcionamento cognitivo ou dificuldades visuais, podem também afetar negativamente a velocidade da marcha. (29,32) Além disso, Dawson-Hughes e Bischoff-Ferrari (25) demonstraram, num estudo de pequena dimensão em idosos não institucionalizados, que para uma dada prevalência de sarcopenia a inclusão de medidas funcionais nos critérios diagnósticos não aumentou significativamente a capacidade de previsão de quedas. Uma das razões, sugeridas pelos autores, baseia-se no facto de, neste grupo de doentes, uma melhor capacidade funcional poder proporcionar maior oportunidade de quedas. (25)

Por último, de acordo com Bischoff-Ferrari et al. (32) esta definição mais alargada de sarcopenia faz com que o seu diagnóstico ocorra numa fase mais avançada, perdendo-se a oportunidade de um diagnóstico precoce.

Como se pode constatar ainda não há na literatura uma definição totalmente aceite que possa ser utilizada quer na investigação quer na prática clínica. Apesar disso, é unânime que a definição ideal de sarcopenia deverá permitir identificar atempadamente os doentes sarcopénicos, com elevado risco de eventos adversos, e assim possibilitar a instituição de medidas preventivas efetivas. (21,25)

### C) EPIDEMIOLOGIA

Na literatura disponível, não existe consenso relativamente à verdadeira prevalência da sarcopenia, dado que a sua determinação é suscetível de ser influenciada pela definição considerada, pela população estudada e pelos métodos de diagnóstico utilizados. (27,33)

Genericamente observa-se uma maior prevalência de sarcopenia em idosos, pessoas institucionalizadas, homens, indivíduos com um IMC baixo e em populações com baixo nível educacional. A prevalência da sarcopenia parece também diferir de acordo com a etnia, sendo mais prevalente nos asiáticos e menos na raça negra, comparativamente aos caucasianos. (2)

A maioria dos estudos sugere que a prevalência da sarcopenia aumenta com a idade podendo globalmente oscilar entre 0,1% e 85%. (2,20,27)

Bijlsma et al. (27) verificaram que, de acordo com diferentes critérios diagnósticos, a prevalência da sarcopenia nos homens varia até 20,8% na faixa etária abaixo dos 60 anos, até 31,2% na faixa etária entre os 60 e os 69 anos e até 45,2% nos homens com 70 ou mais anos.

Como expectável, os estudos que utilizaram definições baseadas apenas na massa muscular revelaram uma maior prevalência de sarcopenia comparativamente aos estudos que se apoiaram em definições compostas. Estes resultados indicam que essas definições mais amplas identificam estadios mais avançados de sarcopenia. (2,21,25)

Também dependendo dos métodos utilizados na mensuração da massa, força e desempenho muscular a prevalência da sarcopenia pode variar de 8,4% a 27,6%. Isto foi comprovado em 2015 por Beaudart et al. (34), que verificou que para a mesma definição a prevalência é altamente dependente das técnicas de diagnóstico utilizadas. Como exemplo, constatou-se que a prevalência de uma baixa massa muscular foi de 12,8% utilizando a análise de impedância bioelétrica (BIA) e de 21% com a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA). O que revela que a BIA superestima a massa muscular relativamente à DEXA. (34)

A sarcopenia também está frequentemente associada a múltiplas patologias que podem comprometer a mensuração da sua prevalência, como a osteoporose, a obesidade, a diabetes tipo 2, neoplasias, entre outras. De facto, a sarcopenia é sistematicamente mais prevalente em indivíduos que apresentam comorbidades, comparativamente aos indivíduos saudáveis. (2,28)

Quanto às consequências clínicas e sociais, é de referir que a sarcopenia está associada a um risco aumentado de incapacidade, perda de independência, hospitalização, institucionalização, aumento de cuidados domiciliários, mortalidade e conseqüentemente a maiores despesas em saúde. (20,35)

Atualmente existem poucos dados acerca do impacto económico da sarcopenia. Um dos poucos estudos neste âmbito, constatou que em 2000 os custos diretos incutidos à sarcopenia, representados por hospitalizações, institucionalizações e cuidados domiciliários, representaram cerca de 1,5% do total das despesas em saúde nos Estados Unidos da América. (2,8) Um estudo no Reino Unido mostrou que, comparativamente aos idosos sem sarcopenia, os sarcopénicos apresentavam em média uma permanência hospitalar significativamente maior (9,4 dias nos não sarcopénicos e 13,4 dias nos idosos sarcopénicos). (2)

A sarcopenia também está associada à perda de produtividade, à redução da qualidade de vida e a problemas psicológicos. No entanto, estes custos indiretos não têm sido quantificados. (2,36)

A sarcopenia é, por isso, considerada um contribuinte importante para as despesas dos cuidados de saúde, prevendo-se que mesmo uma pequena redução na sua prevalência possa ter impacto relevante na gestão dos recursos. (2)

## D) DIAGNÓSTICO

### i) Avaliação da Massa Muscular

Atendendo ao facto da massa muscular estar fundamentalmente correlacionada com a estatura, tendo os indivíduos mais altos, regra geral, mais músculo, ao se avaliar a adequação da massa muscular esquelética apendicular deve-se ajustar o seu valor absoluto à estatura. (9,35)

Partindo deste princípio, em 1998 Baumgartner et al., citado por Cruz-Jentoft et al. (7), definiram que a avaliação da massa muscular se devia basear na razão entre a massa magra apendicular (MMA) e a altura ao quadrado, obtendo-se assim um índice de massa muscular ( $MMA/h^2$ ). Os autores utilizaram a DEXA para determinar a massa muscular esquelética apendicular, representada pela quantidade de massa magra dos membros. Índices inferiores a dois desvios-padrão abaixo da média de uma população de referência jovem eram indicativos de uma baixa massa muscular. Este índice estava significativamente associado com a incapacidade física e fragilidade, embora esta associação fosse relativamente mais fraca nas mulheres. Não obstante, constatou-se que indivíduos com um IMC mais alto, devido à maior quantidade de gordura, eram menos propensos a serem classificados como sarcopénicos. (7,9)

Assim, Newman et al., citado por Kim et al. (9), desenvolveram um índice ajustado à altura e à massa gorda (MG) corporal. Embora este método tenha ultrapassado parcialmente as limitações do anterior, não tem sido muito utilizado por não ser simples de calcular. Resumidamente, foram desenvolvidos métodos equacionais para calcular a MMA através da análise de regressão linear entre a MMA, a altura e a MG. As diferenças entre os valores da MMA reais e os previstos pela regressão linear eram utilizados para identificar os indivíduos com uma baixa massa muscular. (9)

Mais tarde, Janssen et al., citado por Kim et al. (9), desenvolveram um índice ajustado ao peso, utilizando a massa muscular absoluta (e não a MMA) obtida através da BIA. Este

modelo foi subsequentemente modificado para MMA/peso. Indivíduos com um índice compreendido entre um e dois desvios-padrão da média para adultos jovens eram considerados como sarcopénicos de classe I e aqueles com um índice inferior a dois desvios padrões da média como sarcopénicos de classe II. (9,37)

Mais recentemente, a FNIH sugeriu um índice ajustado ao IMC para definir a diminuição da massa muscular (MMA/IMC). (26) No entanto, Visser (29) refere que nos idosos a variação interpessoal do IMC é muito maior do que a variação da MMA e, por isso, o valor deste índice é largamente determinado pelo seu denominador (IMC) e menos pelo seu numerador (MMA). Segundo o mesmo, este facto pode aumentar o risco de uma interpretação incorreta deste índice.

Relativamente às técnicas utilizadas na medição da massa muscular, estas podem ser agrupadas em três grandes grupos: técnicas de imagem corporal, BIA e medidas antropométricas.

#### a. Técnicas de imagem corporal

As técnicas de imagem que podem ser utilizadas na avaliação da massa muscular esquelética incluem a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética nuclear (RMN), a DEXA e a ultrassonografia.

A TC e a RMN são considerados os métodos mais precisos no estudo da composição corporal, pois o detalhe da informação anatómica fornecida permite determinar a área transversal do músculo esquelético. Possibilitam o cálculo da massa muscular segmentar e total e a avaliação da infiltração adiposa intramuscular, permitindo assim a deteção de alterações quantitativas e qualitativas musculares. Ambas as técnicas fornecem medidas semelhantes e com elevado grau de concordância. (36,38) São métodos dispendiosos, não

facilmente acessíveis e por isso não rotineiramente indicados no estudo da massa muscular, muito embora sejam amplamente utilizados na investigação. A ausência de exposição à radiação faz com que a RMN seja o método mais utilizado nos estudos, dada a dificuldade de aprovação da TC por parte das comissões de ética. As principais limitações da RMN residem na maior complexidade técnica e na inaplicabilidade em idosos portadores de dispositivos metálicos mais antigos, como próteses articulares e pacemakers. Por isso, de acordo com as recomendações do IWGS o equilíbrio entre os prós e os contras das duas técnicas não permite uma indicação clara sobre qual delas se deve preferir. (11,39,40)

No sentido de contornar esta limitação da TC tem sido proposto o uso da Tomografia Computadorizada Quantitativa Periférica (pQCT) que utiliza doses mais baixas de radiação. A pQCT determina a área muscular transversal de uma parte específica do corpo (geralmente a parte distal da tíbia), de forma mais célere e sem exposição desnecessária à radiação de outros órgãos. (38)

Relativamente à DEXA, esta permite avaliar a composição corporal a nível molecular e fornece informação acerca da massa magra, MG e da densidade mineral óssea de uma região anatómica específica ou do corpo inteiro. Dada a sua precisão, rapidez, simplicidade, disponibilidade, baixo custo e baixa exposição à radiação, a DEXA constitui uma técnica de referência. (40,41) É, por isso, atualmente o método preferencial para a avaliação da massa muscular na prática clínica. Como desvantagens, a DEXA exige competências técnicas específicas por parte dos operadores, não fornece informação acerca de alterações qualitativas na massa muscular (nomeadamente a gordura intramuscular) e em situações de variação significativa da hidratação dos tecidos moles, como na hiperhidratação grave, edema ou ascite, pode sobrestimar a massa magra. (7,11,41) Utilizando a DEXA, a MMA é obtida pela soma da massa livre de gordura dos quatro membros. (35)

A ultrassonografia permite a mensuração da espessura muscular, fornecendo uma estimativa da redução da massa magra corporal. Através da análise da intensidade da ecogenicidade é possível ainda detetar alterações qualitativas, como o aumento de tecido fibroso e/ou adiposo intramuscular. (39) É uma técnica de imagem não invasiva e de baixo custo que, apesar de não ser de primeira linha, de acordo com as orientações internacionais para o diagnóstico da sarcopenia, pode ser uma opção viável numa fase inicial. É particularmente útil em doentes com mobilidade reduzida, que não podem ser facilmente transportados para os equipamentos da TC ou RMN. (40) Por outro lado, fatores técnicos, como a orientação do transdutor em relação à superfície corporal ou a compressão exercida pelo operador sobre o tecido, podem originar erros de medição e interferir na reprodutibilidade da técnica. (38)

#### b. BIA

A BIA é uma técnica que envolve a passagem de uma pequena corrente elétrica através do corpo, cuja condução é dificultada pela gordura (que é um mau condutor) e facilitada pela água e pelos tecidos isentos de gordura. Deste modo, a impedância obtida por este método permite estimar a quantidade de água corporal total e a proporção de MG e massa magra. (35,39) É um método simples, portátil, relativamente barato, de aplicação rápida, sem exposição à radiação e que não requer manuseio técnico especializado. (39,40)

No entanto, apresenta como desvantagem o facto das medições poderem ser distorcidas pelo exercício físico precedente, pelo estado de hidratação e pela presença de edemas. Consequentemente a BIA pode subestimar a MG e superestimar a massa muscular. (34) Para evitar a possível variabilidade de resultados, é essencial que as medições sejam realizadas de forma padronizada, idealmente no mesmo período do dia em medições seriadas. (39)

### c. Medidas antropométricas

As medidas antropométricas são de baixo custo e fáceis de utilizar, mas a variabilidade significativa entre os observadores pode limitar a sua sensibilidade na detecção de alterações. De acordo com Beaudart et al. (35), a antropometria é atualmente o método mais utilizado na prática clínica para a avaliação da massa muscular, sendo aplicado por 57,5% dos médicos. Dentro das medidas antropométricas mais utilizadas destaca-se o IMC, a circunferência da perna e do braço e a prega cutânea tricipital e subescapular. (35)

No entanto, com o envelhecimento ocorrem alterações na distribuição da gordura e perda de elasticidade cutânea, o que faz com que a circunferência e a prega cutânea sejam métodos pouco credíveis. (35) Além disso, a antropometria cutânea mede apenas a gordura subcutânea e não a gordura visceral, que é um fator de risco independente para várias condições, como a diabetes, doenças cardiovasculares e neoplasias. (39)

Apesar do seu uso fácil na prática clínica, as medidas antropométricas não são recomendadas para o diagnóstico da sarcopenia, pois não estão validadas em idosos, dado que, nestes casos, existe uma margem de erro associada não desprezível. (2)

## **ii) Avaliação da Força Muscular**

Existem poucas técnicas corretamente validadas para a medição da força muscular nos idosos. Sendo de salientar que fatores não diretamente relacionados com o músculo, como a motivação e a cognição, podem dificultar e/ou falsear a sua correta avaliação. (7)

Embora os membros inferiores sejam mais relevantes do que os superiores para a deambulação e função física global, a força de preensão manual é o método mais utilizado para a medição da força muscular. Regra geral, a força isométrica do punho tem uma boa correlação com a força da perna, com a capacidade de extensão do joelho e com a área de secção transversal muscular da região gemelar. (7)

A força de preensão manual é medida quantitativamente em quilogramas através de um dinamómetro. Esta medição é rápida, fácil de executar e não requer equipamento dispendioso nem treino especializado. Recomenda-se que os doentes estejam sentados, com o cotovelo flexionado a 90°, com o antebraço em posição neutra e com o pulso entre 0° e 30° de dorsiflexão. Os clínicos devem primeiro demonstrar o uso do dinamómetro e explicar que uma preensão mais firme regista uma melhor pontuação. Deve-se efetuar seis medições em cada braço e os doentes devem ser encorajados a comprimir tão firmemente quanto possível durante 3 a 5 segundos, em cada uma das avaliações, sem mover o resto do corpo. Quanto ao resultado, segundo Yu et al. (11) este deve ser a média de todas as medições, mas de acordo com Beudart et al. (35) deverá ser a maior leitura das seis avaliações. O dinamómetro hidráulico é o padrão-ouro para esta avaliação, mas em doentes com artrite avançada a sua conformação pode constituir uma limitação, devendo-se optar nestes casos por um dinamómetro pneumático. (35)

A força muscular dos membros inferiores também pode ser determinada através da avaliação da flexão e extensão do joelho. Contudo, a sua utilização na prática clínica é limitada pela

necessidade de equipamentos dispendiosos, de treino na sua utilização e pela escassez de dados de referência em populações envelhecidas. (35)

O fluxo expiratório máximo constitui também uma alternativa, dado que em pessoas sem patologia pulmonar o pico máximo de fluxo expiratório é determinado pela força dos músculos respiratórios. Apesar de ser um método de baixo custo, simples e de fácil acesso, os estudos acerca da sua utilização são limitados. Assim, não é recomendado como medida isolada na avaliação da força muscular. (7)

### **iii) Avaliação do Desempenho Físico**

Está disponível uma ampla gama de testes de desempenho físico, incluindo a velocidade de marcha, a short physical performance battery (SPPB), o timed up and go test (TUGT) e o stair climb power test (SCPT).

O método mais utilizado na prática clínica para avaliar o desempenho físico é a velocidade de marcha, aplicado por cerca de dois terços dos clínicos de acordo com um estudo internacional de grande dimensão. (35) É um teste facilmente aceite pelos participantes e profissionais de saúde em contexto clínico, que necessita apenas de um piso plano desprovido de obstáculos. A velocidade de marcha é avaliada medindo o tempo necessário para o doente percorrer uma distância pré-definida em ritmo normal. No teste de velocidade de marcha de 4 metros, recomendado pelo EWGSOP para a avaliação da sarcopenia, os homens e as mulheres com uma velocidade de marcha inferior a 0,8 m/s são descritos como tendo um mau desempenho físico. (7,35) Idosos com uma velocidade de marcha abaixo deste limite têm um risco aumentado de incapacidade, quedas, declínio cognitivo, institucionalização e mortalidade. (19) A velocidade de marcha pode ser realizada isoladamente ou como parte de uma bateria de testes, sendo a mais conhecida a SPPB.

A SPPB avalia o equilíbrio, a marcha, a força e a resistência muscular e é altamente preditiva de incapacidade. Este método testa a capacidade/habilidade do doente: ficar de pé com os pés juntos lado a lado e em posições semi-tandem e tandem; a velocidade de marcha, a um ritmo normal, numa distância que deve ser superior a 3-4 metros e, por último, o tempo necessário para o doente se levantar de uma cadeira, sem usar os braços, e retomar à posição de sentado, cinco vezes consecutivas. Cada um destes três componentes é pontuado até 4, sendo a pontuação máxima do teste 12. Doentes com uma pontuação igual ou inferior a 8 são classificados como tendo um mau desempenho físico. Para reduzir a variabilidade entre diferentes executantes, recomenda-se a utilização de um guia padrão na aplicação da SPPB. (7,21,35) Trata-se de um teste validado em idosos, que permite avaliar a força e o equilíbrio durante as atividades básicas de vida diária, cujos componentes podem ser estudados separadamente. Por último, é de referir que por ser um teste amplamente utilizado os resultados das diferentes investigações podem ser facilmente comparados. (21)

O TUGT, comumente utilizado na avaliação geriátrica global, também pode ser utilizado como medida do desempenho muscular. O TUGT avalia o tempo que os doentes levam para se levantar de uma cadeira, andar uma curta distância (como 3 metros), caminhar de volta e sentarem-se novamente. O método determina assim o tempo necessário para completar uma série de tarefas funcionalmente importantes, permitindo avaliar a mobilidade e o equilíbrio dinâmico dos doentes. (11,35)

O SCPT é outro método clinicamente relevante que permite avaliar a potência muscular dos membros inferiores. Consiste na determinação do tempo necessário para um indivíduo subir um lance de 10 escadas, em segurança, o mais rápido possível. Os resultados do SCPT são comparáveis a métodos mais complexos de medição da potência e desempenho físico dos membros inferiores. Apesar disso, na avaliação da sarcopenia, a sua aplicação é sobretudo recomendada no âmbito da investigação. (7,35)

#### **iv) Pontos de Corte**

Os pontos de corte disponíveis para o diagnóstico da sarcopenia dependem da definição considerada, das técnicas de avaliação utilizadas e da disponibilidade de estudos de referência.

De acordo com o algoritmo EWGSOP uma massa muscular baixa é estabelecida quando o índice de massa muscular ( $\text{MMA}/\text{altura}^2$ ) estiver dois desvios padrão abaixo da média de uma população de referência jovem. A força muscular (avaliada pela força de preensão) é considerada baixa quando inferior a 30 kg nos homens e inferior a 20 kg nas mulheres e, por último, um baixo desempenho físico é determinado quando a velocidade de marcha for igual ou inferior a 0,8 m/s, quer nos homens quer nas mulheres. (7,25)

Os critérios do IWGS definem um baixo índice de massa muscular ( $\text{MMA}/\text{altura}^2$ ) quando igual ou inferior a  $7,23 \text{ kg}/\text{m}^2$  nos homens e igual ou inferior a  $5,67 \text{ kg}/\text{m}^2$  nas mulheres e uma velocidade de marcha lenta quando inferior a 1 m/s em ambos os géneros. (10)

As recomendações da FNIH referem como pontos de corte para a diminuição da força muscular (avaliada pela força de preensão) valores inferiores a 26 Kg nos homens e inferiores a 16 kg nas mulheres. Para uma razão MMA/IMC diminuída apontam valores inferiores a 0,789 nos homens e inferiores a 0,512 nas mulheres. Por fim, estabelecem uma velocidade de marcha lenta quando os valores forem inferiores a 0,8 m/s. (26)

Como a composição corporal e o desempenho físico são muito variáveis entre os idosos e fortemente dependentes da etnia e do estilo de vida, alguns autores propõem o ajuste dos valores de corte às características específicas de cada população. (42)

## **E) RASTREIO**

É cada vez mais evidente que a eficácia terapêutica na sarcopenia está associada positivamente à precocidade com que é instituída. Assim, a sua fase inicial, quando ainda não há perda de independência, representa uma excelente oportunidade para intervir. No entanto, é pouco provável que os doentes procurem assistência médica nesta etapa, pois a maioria dos doentes sarcopênicos não tem consciência do seu estado até que o declínio na função muscular se torne suficientemente grave para ser patológico, resultando em dependência física e funcional. Deste modo, o rastreio da população pode otimizar os resultados das intervenções terapêuticas. (43)

Por outro lado, dada a falta de consenso na definição da sarcopenia, e às questões práticas relacionadas com as limitações de tempo e de acesso aos utensílios de avaliação nos cuidados de saúde primários, o seu diagnóstico pode ser negligenciado. Deste modo, de acordo com Beaudart et al. (35) o papel dos médicos a este nível deve ser identificar os doentes que estão em risco de desenvolver sarcopenia e encaminhá-los para especialistas da área.

Devido aos elevados custos dos métodos de medição da massa muscular e à elevada percentagem de idosos que potencialmente seriam avaliados, os testes de rastreio devem selecionar apenas aqueles com maior probabilidade de ter sarcopenia. (42)

Vários métodos podem ser utilizados de forma simples, rápida e pouco dispendiosa na identificação de idosos em risco. Apesar disso, até ao momento nenhum método foi validado consensualmente e, por conseguinte, é necessária uma investigação mais aprofundada neste campo. (35)

De acordo com o algoritmo proposto pelo EWGSOP devem ser rastreados os doentes com mais de 65 anos ou que apresentem fatores de risco para o desenvolvimento de sarcopenia. Este grupo recomenda um algoritmo de rastreio em dois passos, utilizando a velocidade de

marcha e a força de preensão manual. Os idosos com uma velocidade da marcha igual ou inferior a 0,8 m/s devem ser submetidos à avaliação da sua massa muscular para confirmar a presença de sarcopenia. Por outro lado, os que apresentam uma velocidade de marcha maior do que 0,8 m/s passam por uma medição da força de preensão manual, que quando baixa justifica o estudo da massa muscular. (7,36)

Uma coorte recente, que integrou idosos não institucionalizados de diversas origens étnicas e culturais, revelou que este algoritmo está associado a elevados falsos positivos, selecionando assim uma elevada proporção de idosos que cumprem critérios para a avaliação da massa muscular. Segundo Lourenço et al. (42) uma das possíveis explicações para isso é que tanto a velocidade de marcha como a força de preensão manual são amplamente sensíveis às características antropométricas e culturais, o que torna os valores de corte propostos pelo EWGSOP não utilizáveis em diferentes populações. A utilidade clínica deste algoritmo no rastreio da sarcopenia em idosos é, portanto, limitada.

Dada a necessidade de um método de rastreio mais simples, foi desenvolvido um questionário, denominado SARC-F, que permite avaliar rápida e facilmente o risco de sarcopenia. O SARC-F (tabela 2) é baseado nas características cardinais e consequências da condição e inclui 5 questões que abordam a força, a assistência na deambulação, o levantar de uma cadeira, a subida de escadas e quedas. Cada componente é avaliado entre 0 e 2 pontos, e a pontuação total do questionário varia de 0 a 10, sendo que uma pontuação igual ou superior a 4 é preditiva de sarcopenia e de pior prognóstico. (44) Assim, doentes com scores SARC-F positivos devem ser encaminhados para uma avaliação posterior através da DEXA ou de métodos de avaliação funcional, dependendo dos critérios diagnósticos considerados. A adoção dessa abordagem minimiza os custos e facilita a aceitação do rastreio. (45)

Uma coorte prospectiva, que validou o SARC-F de acordo com três definições diferentes de sarcopenia, revelou que o questionário apresenta elevada especificidade (94-99%) e valor

preditivo negativo, comparáveis a outros métodos que requerem medições da composição corporal, mas baixa sensibilidade (3,8-9,9%). (45,46)

Apesar da sua baixa sensibilidade, o questionário SARC-F é considerado como uma das melhores ferramentas disponíveis nos cuidados de saúde primários, favorecendo a consciencialização dos profissionais de saúde para o diagnóstico da sarcopenia. (35,47)

Component	Question	Scoring
Strength	How much difficulty do you have in lifting and carrying 10 pounds?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Assistance in walking	How much difficulty do you have walking across a room?	None = 0 Some = 1 A lot, use aids, or unable = 2
Rise from a chair	How much difficulty do you have transferring from a chair or bed?	None = 0 Some = 1 A lot or unable without help = 2
Climb stairs	How much difficulty do you have climbing a flight of 10 stairs?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Falls	How many times have you fallen in the past year?	None = 0 1–3 falls = 1 4 or more falls = 2

**Tabela 2** Questionário SARC-F. Fonte: Malmstrom e Morley., 2013. (44)

A análise da relação entre a massa muscular e os parâmetros antropométricos e funcionais tem permitido o desenvolvimento de equações preditivas da massa muscular.

Em 2013 Goodman et al. (48) ao constatarem que um IMC baixo estava fortemente associado a um baixo índice de MMA desenvolveram um modelo preditivo da massa muscular baseado no género, na idade e no IMC. Os autores elaboram duas tabelas, uma para homens e outra para mulheres, que fornecem a probabilidade da existência de uma massa muscular baixa, de acordo com a idade e com o IMC dos doentes. Este modelo apresenta uma sensibilidade de 81,6% para os homens e de 90,6% para as mulheres e uma especificidade de cerca de 66% para ambos os géneros. Apesar disso, este método de rastreio necessita de uma validação mais

extensa em outras populações, antes que a sua utilização na prática clínica possa ser promovida. (36)

Ishii et al. (43) desenvolveram um método que permite estimar a probabilidade da sarcopenia utilizando três variáveis: idade, força de prensão manual e circunferência da região gemelar. Este modelo apresenta uma sensibilidade e especificidade de 84,9% e 88,2% nos homens e de 75,5% e 92% nas mulheres, respetivamente, e mostrou ser sobretudo útil na exclusão de idosos em risco de desenvolver sarcopenia. Apesar deste método ser bastante utilizado no Japão, onde tem mostrado ser confiável, ainda não foi testado e validado em outras populações étnicas. (43)

Por último, um estudo australiano, publicado em 2015 por Yu et al. (49), desenvolveu um método de rastreio que incorpora dados antropométricos e funcionais. Este consiste na aplicação de uma equação antropométrica preditiva em primeiro lugar e posteriormente na avaliação da força de prensão manual nos idosos, que apresentem uma baixa massa muscular estimada pela equação. Apenas nos casos em que se verifique uma baixa força de prensão se procede à avaliação através da DEXA. (35,49) O facto da força de prensão não ser atualmente utilizada rotineiramente nos cuidados de saúde, por requer o uso de um dinamómetro manual, pode constituir uma barreira à utilização desta metodologia de rastreio. Assim, os autores referem que são necessários estudos adicionais para testar a utilidade da velocidade da marcha, como medida funcional, por esta ser mais facilmente aplicada em contexto clínico. (49)

## F) CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

O músculo esquelético contribui para várias funções corporais. Do ponto de vista mecânico, a principal função do músculo esquelético é manter a postura e produzir força e movimento. (16)

A perda de força contrátil do músculo esquelético, que é essencial à movimentação humana, é uma das consequências clínicas mais comumente associadas à sarcopenia. É sobretudo ao nível dos membros inferiores que esta perda é mais notável, pois os músculos aí localizados são imprescindíveis às atividades de vida diária e, por isso, a perda de força e potência muscular (produto da força pela velocidade) dos membros inferiores é um fator de risco para quedas e incapacidade. (50)

A sarcopenia é, portanto, um importante preditor de incapacidade, estando associada a um risco 3 a 4 vezes superior de inaptidão física em ambos os géneros. (4,51,52) Está também associada a maior necessidade de apoio nos cuidados pessoais ou na realização das atividades de vida diária. Assim, baixos níveis de massa muscular estão relacionados com piores resultados de saúde incluindo incapacidade funcional, quedas, fraturas e mortalidade. (4,50,52)

Uma em cada três pessoas com mais de 65 anos e uma em cada duas com idade superior a 80 anos caem pelo menos uma vez por ano. As quedas resultam em lesões graves em 10 a 15% dos casos e em fraturas em 5%. Mais de 90% das fraturas nos idosos resultam de quedas. (25) Segundo Lang et al. (50), a diminuição da capacidade de extensão do joelho e da área de secção transversal muscular aumenta o risco de fratura da anca em 50-60%, independente da densidade mineral óssea.

No entanto, não existem muitos estudos que tenham abordado especificamente a associação entre a massa muscular esquelética e o risco de quedas nos idosos. E embora estes tenham

concluído que a perda de massa muscular predispõe a quedas, a causalidade reversa não pode ser excluída. Nos estudos existentes a massa muscular tem sido avaliada após a ocorrência das quedas, e por isso não se pode excluir que a massa muscular tenha sido afetada negativamente pelo próprio evento, nomeadamente pela redução da atividade física resultante das possíveis lesões associadas. (52) Segundo este ponto de vista, as lesões e a consequente redução da mobilidade, resultantes da perda de massa muscular, são parte de um ciclo vicioso que é amplificado com o envelhecimento. (50)

Além do seu papel mecânico, o músculo esquelético também contribui para o metabolismo energético basal, armazenando substratos importantes tais como aminoácidos e hidratos de carbono. (16) Por isso os efeitos metabólicos da sarcopenia incluem a diminuição moderada na taxa metabólica basal, subsequente à perda de massa muscular. (51)

A sarcopenia também está relacionada com fatores de risco cardiovasculares, incluindo a hipertensão e a rigidez arterial. Além disso, um estudo japonês constatou que a coexistência de sarcopenia e síndrome metabólica agrava o risco dos fatores de risco cardiovasculares como a diabetes tipo 2, a hipertensão arterial e a dislipidemia. (37,51)

Por último, os doentes sarcopénicos têm uma probabilidade duas vezes superior de desenvolver infeções durante um internamento hospitalar, comparativamente a doentes idosos com massa muscular normal. Isto sugere que a sarcopenia também possa estar associada a défices imunitários, o que pode explicar a ligação entre a sarcopenia e o risco de mortalidade, que tem sido observada em vários estudos. (51)

## **G) RELAÇÃO COM OUTRAS SÍNDROMES GERIÁTRICAS**

Apesar da sarcopenia estar relacionada com outras síndromes geriátricas, que também cursam com uma perda de massa muscular importante, a sua diferenciação das demais é de extrema importância. A principal razão para esta distinção visa uma melhor compreensão da fisiopatologia e dos fatores de risco específicos para a sarcopenia, que é essencial ao desenvolvimento de abordagens preventivas, diagnósticas e terapêuticas apropriadas. (7)

### **i) Obesidade Sarcopénica**

Em condições como neoplasias, artrite reumatóide e o próprio envelhecimento, há perda de massa magra corporal enquanto a MG pode estar preservada ou mesmo aumentada. (7) Esta condição é denominada de obesidade sarcopénica. Comparativamente aos homens, as mulheres idosas têm maior MG e menor massa muscular, o que as torna mais predispostas a este fenótipo de obesidade sarcopénica. (30)

Existe um ciclo vicioso entre o acúmulo de gordura e a perda de massa muscular, uma vez que os dois distúrbios têm influência um sobre o outro. A sarcopenia ao reduzir a atividade física diminui o gasto energético e aumenta o risco de obesidade. Em contrapartida, o aumento da gordura visceral induz inflamação, que contribui para o desenvolvimento de sarcopenia. (37)

Embora o aumento da adiposidade e o declínio da massa muscular contribuam de forma independente para o declínio funcional, os efeitos sinérgicos destas alterações agravam ainda mais o processo de incapacidade física. Os idosos com obesidade sarcopénica têm um risco relativo de incapacidade para as atividades de vida diária 2,63 vezes superior quando comparados aos idosos sem este distúrbio da composição corporal. (30)

Além disso, a obesidade sarcopénica parece ter maior impacto sobre as doenças metabólicas e na morbidade e mortalidade cardiovascular do que a sarcopenia ou a obesidade isoladamente. Vários estudos transversais têm demonstrado que os indivíduos com obesidade sarcopénica apresentam um perfil de risco cardiovascular pior, incluindo hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e menor capacidade cardiorrespiratória. A obesidade sarcopénica está portanto associada a um maior risco de síndrome metabólica. (37)

## **ii) Síndrome de Fragilidade**

A fragilidade é uma síndrome geriátrica que resulta da deterioração da reserva homeostática e da capacidade orgânica de resposta ao stress, com conseqüente declínio em múltiplos sistemas fisiológicos. (7) Para uma melhor identificação desta síndrome foi desenvolvida uma definição fenotípica de fragilidade que se baseia em cinco critérios: perda involuntária de peso; fadiga; perda de força; velocidade de marcha lenta e baixa capacidade de atividade física. A presença de três ou mais destas cinco características indica fragilidade. (53)

Existe alguma sobreposição entre os critérios diagnósticos da síndrome de fragilidade e da sarcopenia. No entanto, o conceito de sarcopenia é sobretudo focado no músculo em si, enquanto que a definição de fragilidade engloba critérios como a fadiga e a lentidão, que não estão estrita e exclusivamente relacionados com o músculo. A distinção entre as duas condições também se reflete pela diferente utilização do critério da perda de peso. Enquanto na fragilidade a perda de peso pode ser devida à perda de massa magra ou gorda, na sarcopenia os critérios de diagnóstico exigem especificamente a perda de massa muscular. (19,53) Segundo Haehling et al. (54), a sarcopenia pode levar à fragilidade, mas nem todos os sarcopénicos são frágeis e, além disso, a sarcopenia é cerca de duas vezes mais comum que a fragilidade. (25,54)

### **iii) Caquexia**

Apesar da caquexia e da sarcopenia serem duas síndromes semelhantes, por se caracterizarem por uma perda de massa muscular, tratam-se de duas condições distintas.

Ao contrário da sarcopenia, a caquexia é definida como uma síndrome metabólica complexa associada a uma patologia subjacente e caracterizada por uma severa perda de peso e massa muscular com ou sem perda de MG. Está associada a um aumento do catabolismo proteico, da taxa metabólica basal, da inflamação e da resistência à insulina, que não são revertidos por um adequado suporte nutricional. (22,55)

Entre 10 a 40% dos doentes com patologias crónicas, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica, neoplasias, VIH, insuficiência renal e hepática, sofrem de caquexia. (55)

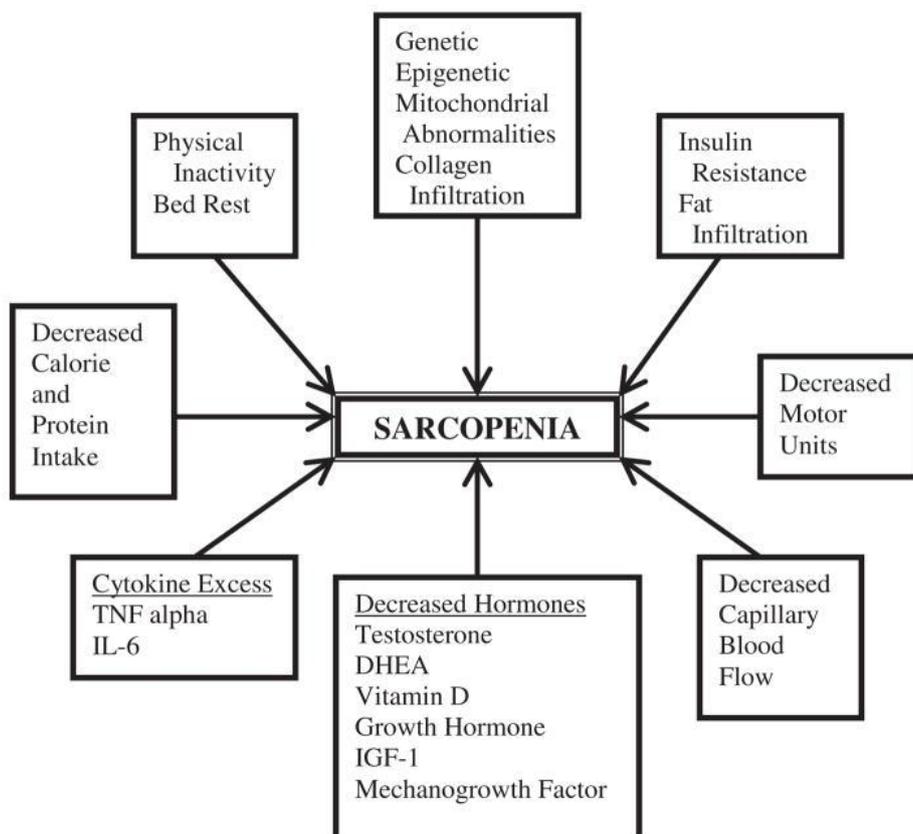
O seu diagnóstico baseia-se na documentação de uma perda de peso superior a 5% no ano anterior ou de um IMC inferior a 20, juntamente com a presença de, pelo menos, três dos seguintes critérios: fadiga, anorexia, diminuição da força muscular, evidência laboratorial de anemia, hipoalbuminemia ou elevação de marcadores inflamatórios. (22)

É importante notar que ambas as síndromes podem ocorrer simultaneamente, o que agrava a perda muscular, a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes. Constata-se que a maioria dos doentes caquéticos são também sarcopénicos, mas a maioria dos doentes sarcopénicos não são considerados caquéticos. A sarcopenia, é portanto, parte integrante da definição de caquexia. (7,56) É de salientar que a inatividade física, um dos principais contribuintes para a perda muscular, ao ser agravada pelas comorbilidades crónicas dos doentes, contribui para a complexa interação entre a sarcopenia e a caquexia. (56)

## H) FISIOPATOLOGIA

A sarcopenia é uma síndrome complexa e multifatorial, pelo que vários mecanismos têm sido associados ao seu desenvolvimento, embora nem todos tenham sido completamente elucidados. Os principais fatores considerados envolvidos incluem modificações no estado nutricional e nos padrões de atividade física, alterações intrínsecas ao tecido muscular, declínio neurológico, alterações hormonais, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial e fatores genéticos (figura 2). (5,8,10)

Provavelmente nenhum destes mecanismos isoladamente pode explicar a disfunção muscular, verificada na sarcopenia, e a contribuição relativa de cada um deles pode variar ao longo do tempo. (17,37)



**Figura 2** Fatores envolvidos na fisiopatologia da sarcopenia. Fonte: Morley et al., 2011. (23)

### **i) Balanço Proteico**

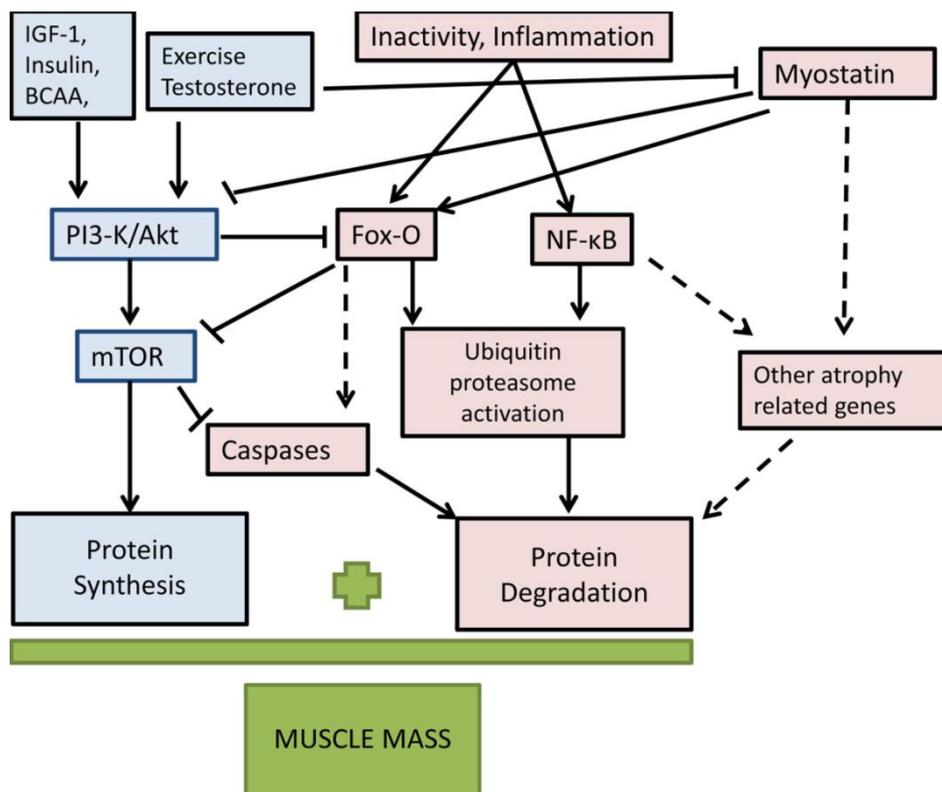
A nível molecular a sarcopenia resulta da diminuição na síntese das proteínas do músculo esquelético e/ou de um aumento da destruição das mesmas. (10)

A via fosfatidilinositol-3 quinase (PI3-K)/Akt é a via anabólica mais bem definida para a síntese proteica muscular. A sua ativação resulta na amplificação, a jusante, do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR), que leva ao aumento da síntese proteica muscular. Por outro lado, a ativação desta via também modula sinais inibidores do catabolismo muscular, através da fosforilação inibitória dos fatores de transcrição forkhead O (Fox-O). (10,55) Dos estímulos anabólicos musculares que ativam a via Akt/mTOR destacam-se a insulina, o fator de crescimento insulina-like tipo 1 (IGF-1), mas também aminoácidos de cadeia ramificada, a testosterona e o exercício físico. (55)

A atrofia do músculo esquelético envolve a degradação das proteínas musculares por vários sistemas proteolíticos. Entre eles, os mais conhecidos são a autofagia, as proteases ativadas pelo cálcio (como a calpaína e as caspases) e a via da ubiquitina-proteassoma, sob controlo dos fatores de transcrição Fox-O e do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB). (55,56)

Outra via importante que leva à atrofia muscular é a via da miostatina. A miostatina é um membro da família do fator de transformação de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) que é secretada pelas células musculares. Atua localmente como um regulador negativo da massa muscular ao inibir a via Akt/mTOR e ao diminuir o número de células satélite. A inibição da miostatina é uma potencial via para atenuar ou reverter a perda de músculo esquelético no contexto da sarcopenia, estando a emergir como um alvo terapêutico promissor. (57)

Existe uma interligação considerável entre todas estas vias e quando o seu equilíbrio é quebrado ocorre atrofia ou hipertrofia muscular (figura 3). (55)



**Figura 3** Vias celulares simplificadas da síntese e degradação das proteínas musculares. Legenda: IGF-1: fator de crescimento insulina-like tipo 1; BCAA: aminoácidos de cadeia ramificada; PI3-K: fosfatidilinositol-3 quinase; mTOR: alvo da rapamicina nos mamíferos; NF-κB: fator de transcrição nuclear kappa B; Fox-O: fator de transcrição forkhead O. Fonte: Ali e Garcia., 2014. (55)

O equilíbrio entre as taxas de síntese e degradação proteica é crucial na manutenção da massa muscular, havendo evidência de que existe uma relação direta entre a sarcopenia e alterações no metabolismo muscular. A capacidade da insulina e dos aminoácidos de cadeia ramificada iniciarem a síntese proteica está atenuada nos idosos, comparativamente aos adultos jovens. Isto relaciona-se com a diminuição do fluxo sanguíneo microvascular pós-prandial e com a resposta vasodilatadora atenuada da insulina, que leva a uma menor disponibilidade dos nutrientes ao músculo. Por outro lado, também a capacidade da insulina suprimir a proteólise no período pós-prandial está diminuída nos idosos. (14,58,59) Assim, parece haver um compromisso tanto na regulação negativa da degradação proteica como na regulação positiva da síntese proteica muscular em resposta à alimentação. (58) Esta resistência anabólica muscular contribui para o desenvolvimento a longo prazo da sarcopenia. (8)

## **ii) Atividade Física e Nutrição**

Em qualquer idade a atividade física reduzida é um fator importante para a perda de massa e força muscular. Os estudos revelam que há uma perda significativa de massa muscular nos idosos saudáveis que ficam confinados ao leito durante 10 dias, contrariamente aos jovens em que esse efeito só foi observado após 28 dias. Isto revela que os idosos são particularmente propensos a perder massa muscular com a inatividade. (60) A atividade física regular está associada a menores concentrações séricas de vários marcadores inflamatórios. (61) Aumenta ainda o consumo máximo de oxigênio, estimula a síntese proteica, melhora a sensibilidade à insulina, atenua o declínio da função mitocondrial, ativa as células satélite, melhora a adaptação neuromuscular e a função muscular e reduz a MG. (11,36,61)

O aumento e a manutenção da massa muscular no início da idade adulta reduz o risco do desenvolvimento de sarcopenia. Segundo Walrand et al. (8), a longo prazo o treino de força regular pode preservar a morfologia e a função dos músculos esqueléticos na senescência.

Por outro lado, o turnover diário das proteínas musculares é, em grande parte, regulado pela nutrição, especialmente pela proteína dietética. Várias condições relacionadas com o envelhecimento, como a incapacidade mastigatória, mas também fatores econômicos, psicológicos e sociais, contribuem para a redução da ingestão alimentar nesta faixa etária. (12,36) Além disso, o próprio envelhecimento está associado à diminuição do apetite e à saciedade precoce, o que leva muitos idosos a não cumprirem a ingestão da dose diária recomendada de proteínas, o que tem implicações importantes no músculo esquelético. (36)

Por último, também os níveis da vitamina D diminuem com o envelhecimento verificando-se igualmente uma redução na expressão do recetor da vitamina D a nível muscular. Fatores como uma dieta inadequada, falta de exposição solar e comorbilidades, como a doença renal, contribuem para níveis inadequados desta vitamina. (11) Embora seja indubitável que a vitamina D influencie o trofismo e o metabolismo musculares, os mecanismos pelos quais

atua nas miofibrilas ainda não são totalmente compreendidos. Não obstante, especula-se que esta influência possa ser mediada por alterações sistêmicas relacionadas com os níveis séricos de cálcio, fosfato e paratormona. (12) A prevalência de baixas concentrações da vitamina D, em indivíduos com mais de 65 anos, foi estimada em aproximadamente 50%. A sua deficiência (níveis séricos de 25-hidroxivitamina D menores ou iguais a 25 nmol/l) prolongada está associada à fraqueza muscular, aumentando para mais do dobro o risco de sarcopenia. (14,58,62)

### **iii) Alterações Intrínsecas ao Músculo Esquelético**

As alterações morfológicas do músculo esquelético com o envelhecimento são caracterizadas, como já foi abordado na secção do envelhecimento muscular, pelo declínio global no número e tamanho das fibras musculares com predomínio pelas fibras do tipo II.

Outro aspeto morfológico do envelhecimento muscular inclui o aumento de tecido adiposo entre os grupos musculares (tecido adiposo intermuscular) e entre os fascículos musculares (tecido adiposo intramuscular). Esta alteração que se deve, em parte, à redução da capacidade oxidativa das fibras musculares está associada à perda da força muscular. (50) Um dos mecanismos que explica esta consequência é o aumento da produção de TNF- $\alpha$  que, ao interferir nas reservas de cálcio intracelular, perturba a contração muscular. Por outro lado, as citocinas produzidas pelo tecido adiposo potencializam o estado inflamatório sistémico que acomete o metabolismo e função das proteínas musculares. (8,14)

As células satélite, células precursoras do músculo esquelético que residem em estado quiescente em associação com as miofibrilas, também sofrem mudanças importantes com o envelhecimento. Estas células são ativadas e iniciam o processo de reparação e regeneração muscular em resposta ao stress ou a acontecimentos traumáticos, como lesões. (3,6) No músculo esquelético envelhecido há uma redução no número e na capacidade funcional das

células satélite, principalmente nas fibras do tipo II. Além disso, estas células podem expressar fenótipos tanto adipocíticos como miocíticos, verificando-se um predomínio da expressão do fenótipo adipocítico com o envelhecimento. No entanto, este processo ainda não é totalmente compreendido em termos de extensão e distribuição muscular. (50)

Com o envelhecimento também se observa uma redução da capilarização do músculo esquelético. Esta alteração leva a uma menor captação de glicose estimulada pela insulina e a um fornecimento limitado de oxigénio ao músculo. No entanto, Prior et al. (59) não conseguiram provar que na ausência de insuficiência cardíaca crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica e de doença arterial periférica, a redução da capilarização muscular possa induzir hipoxia suficiente para provocar atrofia muscular. Contudo, é possível que a rarefação microvascular possa contribuir para a redução da massa muscular em idosos sedentários, ao limitar o fornecimento de insulina, oxigénio e nutrientes ao músculo. (58,59)

Por último, também o processo de acoplamento excitação-contração muscular é modificado com o envelhecimento. Um dos elementos chave deste processo são os recetores dihidropiridínicos, localizados no sistema de túbulos transversais, cuja despolarização é necessária à ativação dos recetores de rianodina que são canais libertadores de cálcio do retículo sarcoplasmático. Com o envelhecimento há uma redução no número destes recetores dihidropiridínicos e um desacoplamento entre eles e os recetores de rianodina, o que consequentemente leva à libertação deficiente de cálcio e ao abrandamento do pico de contração muscular, que se traduz clinicamente por perda de força. (3,60) Também as alterações químicas e estruturais na miosina, próprias do envelhecimento, perturbam a sua interação com a actina, modificando a cinética do ciclo de pontes cruzadas, o que também favorece a fraqueza muscular. (3,17)

#### **iv) Alterações Neuromusculares**

A neurodegeneração inerente ao envelhecimento contribui de forma importante para a sarcopenia. São afetados múltiplos níveis do sistema nervoso, incluindo o córtex motor, a espinhal medula, os neurónios periféricos e a junção neuromuscular. (14,50)

A nível da espinhal medula há um declínio substancial do número de motoneurónios alfa, que afeta preferencialmente os neurónios responsáveis pelas unidades motoras rápidas (do tipo II). (14,58,60) De referir que por unidade motora entende-se o conjunto de um único neurónio motor com as fibras musculares por ele inervadas. À medida que estas unidades motoras são perdidas pela deservação, uma maior carga de trabalho é transferida para as restantes unidades motoras e, como resposta adaptativa, as unidades motoras remanescentes recrutam fibras musculares deservadas. Com efeito, ocorre uma conversão de fibras musculares do tipo II em fibras do tipo I. (50) Esta remodelação determina que um único motoneurónio alfa conecte com mais fibras musculares, constituindo unidades motoras maiores. Isso leva à perda de precisão e coordenação motora observada no envelhecimento e é responsável pelo tremor e fadiga típicos dos idosos. (60) Para além disso, as taxas de deservação das fibras musculares de contração rápida podem exceder as taxas de reervação pelos neurónios motores de contração lenta, explicando assim a atrofia das fibras musculares de contração rápida nos idosos. (61)

Nas fibras nervosas periféricas também se observam alterações relacionadas com o envelhecimento, sendo que recentemente Sakita et al. (63) constataram que em modelos animais há uma diminuição do diâmetro axonal que é atribuída à redução da espessura das bainhas de mielina. Ainda ao nível das fibras nervosas periféricas, este estudo revelou uma redução do diâmetro capilar e das ramificações microvasculares, alterações que estão associadas ao incremento de espécies reativas de oxigénio (ROS) e ao declínio no fator 1

induzido pela hipoxia (HIF-1), que é responsável pela expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). (14,63)

Por último, nas junções neuromusculares, que estão reduzidas em número, há um aumento da sua área terminal e uma redução do número de vesículas sinápticas. Além disso, existe um incremento na quantidade de neurotransmissores libertados pelos impulsos nervosos e um aumento da ramificação dos axónios terminais. Alterações estas que resultam do mecanismo adaptativo subjacente à capacidade das unidades motoras viáveis recrutarem fibras desenergizadas. (14,50,58)

#### **v) Alterações Endócrinas**

O processo de envelhecimento está associado a alterações da concentração sérica de várias hormonas que interferem na massa e função muscular.

A hormona de crescimento (GH) é sintetizada e secretada principalmente pelas células somatotróficas da hipófise anterior. A sua secreção é controlada pela ação de dois fatores hipotalâmicos: a hormona libertadora da hormona de crescimento (GHRH), que estimula a secreção da GH, e a somatostatina, com ação inibidora. A secreção da GH é máxima na puberdade ocorrendo um declínio gradual durante a idade adulta. Com efeito, os níveis da GH circulantes diminuem progressivamente a partir dos 30 anos, a uma taxa de cerca de 1% por ano. Em idosos do sexo masculino, a secreção diária da GH é 5 a 20 vezes menor do que em adultos jovens. Este declínio verificado com o envelhecimento é secundário à diminuição dos níveis da GHRH e ao aumento da secreção da somatostatina. As ações da GH são mediadas pelo IGF-1, que é um promotor bem conhecido da síntese proteica no músculo esquelético. (8,11,62)

O IGF-1 liga-se a recetores transmembranares nas células do músculo esquelético e ativa um complexo conjunto de vias de sinalização celular que são anabólicas, anticatabólicas e

antiapoptóticas. (50) O IGF-I promove, assim, a síntese proteica, a proliferação e diferenciação dos mioblastos e a reinervação das fibras musculares através dos seus efeitos neurotróficos. (8)

Existem duas fontes primárias do IGF-1: o IGF-1 produzido sistemicamente pela interação da GH com o fígado e o IGF-1 sintetizado no próprio músculo esquelético. O declínio nos níveis do IGF-1 que ocorre com o envelhecimento provém tanto do declínio da GH, que leva à redução da produção do IGF-1 a nível hepático, como da perda da capacidade das células musculares em o sintetizar localmente. (50,56)

A diminuição nos níveis da GH/IGF-1, verificada nos idosos, reduz a síntese proteica e a função das células musculares e é acompanhada por alterações na composição corporal, com aumento da gordura visceral e diminuição da massa magra corporal e da densidade mineral óssea. (8,14)

A testosterona é outra hormona cujos níveis diminuem gradualmente com o avançar da idade tanto nos homens como nas mulheres. Com início por volta dos 35 anos, os níveis de testosterona nos homens diminuem de 1% a 3% por ano, enquanto que nas mulheres a maior queda ocorre na menopausa. (13) Assim, aos 60 anos aproximadamente 20% dos homens saudáveis têm níveis de testosterona abaixo do intervalo de normalidade e 50% após os 80 anos. (55) A testosterona aumenta a síntese das proteínas musculares e os seus efeitos sobre o tecido muscular são modulados por vários fatores, incluindo a base genética, a nutrição e o exercício. (62)

Na menopausa há uma diminuição abrupta dos níveis de estrogénios, que também podem afetar a força muscular, uma vez que o estrogénio é convertido em testosterona, a qual tem um efeito anabólico na síntese proteica muscular. (50) No entanto, atualmente há pouca evidência de que esta diminuição tenha um efeito significativo na manutenção da massa ou da força muscular. (58)

Adicionalmente, a testosterona e os estrogénios podem suprimir as citocinas inflamatórias as quais exercem efeitos catabólicos no músculo. (50)

Além do anteriormente referido, os níveis de dehidroepiandrosterona (DHEA), que é um precursor das hormonas sexuais, cuja conversão ocorre em órgãos-alvo específicos, são reduzidos com o envelhecimento. Apesar de atualmente haver pouca evidência que apoie a hipótese de que a DHEA possa contribuir para a sarcopenia (58), infere-se que, tratando-se de um precursor da biossíntese das hormonas sexuais, a sua reposição poderá contribuir para o aumento da massa e força muscular sem os riscos associados às terapias de reposição com testosterona e estrogénio. (61)

Já as hormonas indutoras do catabolismo, como o cortisol, encontram-se aumentadas no envelhecimento. O mecanismo da atrofia muscular induzida pelos glucocorticóides envolve a ativação da miostatina e da glutamina sintetase. (62) Ademais, o cortisol está associado ao aumento da expressão da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e o aumento deste último estimula a atrofia muscular através da apoptose. (50) Por fim, também está provado que a inatividade física potencializa o efeito catabólico dos glucocorticóides. (62)

#### **vi) Inflamação**

O envelhecimento está associado ao aumento crónico e gradual da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-6, a interleucina 1 (IL-1) e a proteína C reativa (PCR).

Curiosamente, a perda de massa muscular com a idade não resulta necessariamente em perda de peso, o que sugere que ocorre um acúmulo correspondente de gordura corporal. (8)

Há evidência de que o aumento da gordura visceral, a presença de comorbilidades e a diminuição dos níveis das hormonas sexuais, que ocorre no envelhecimento, contribuem para a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Estas, e em particular o TNF- $\alpha$ , são potentes

estimuladores da proteólise através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, que é um dos mais importantes mecanismos da degradação das proteínas musculares. (50,60) O TNF- $\alpha$  também interfere com a síntese proteica muscular ao atenuar a fosforilação do mTOR na via de sinalização intracelular e ao inibir a ação da insulina. (8) Está ainda comprovado que a IL-6 regula negativamente os níveis do IGF-1, o que reflete a interligação dos sistemas imunológico e endócrino. (58) Por fim, esta base inflamatória também desencadeia anormalidades mitocondriais, ao afetar o turnover e a biogénese destas organelas. (56)

Vários estudos têm demonstrado que esta inflamação crónica, de baixo grau, está diretamente associada com a perda de massa e força muscular nos idosos. Sendo que, segundo Bowen et al. (56), por cada aumento no desvio padrão da concentração da IL-6 a força de preensão manual é reduzida em 1,1 a 2,4 kg.

#### **vii) Stress Oxidativo**

As mitocôndrias além de fornecerem o ATP necessário à viabilidade celular e à contração muscular, também estão envolvidas na regulação dos mecanismos de homeostase redox e na integração da sinalização da morte celular. (64)

Com o envelhecimento muscular há uma diminuição no conteúdo do DNA mitocondrial (mtDNA) e nos níveis de transcrição de várias proteínas por ele codificadas. Consequentemente há uma diminuição das proteínas mitocondriais, que além disso sofrem uma quebra de até 50% na sua capacidade oxidativa, o que contribui para a redução da capacidade aeróbica associada ao envelhecimento. (56,61)

Estes défices na bioenergética mitocondrial conduzem ao aumento da produção de radicais livres e de danos oxidativos. Nas células musculares os locais mais comumente afetados pelo stress oxidativo são os DNAs nucleares e mitocondriais. Enquanto o DNA nuclear danificado é rapidamente reparado, o mtDNA é mais sensível aos danos oxidativos dada a ausência de

histonas protetoras e à proximidade com as ROS, produzidas pela cadeia de transporte de elétrons. Além do mais, o genoma mitocondrial não possui intrões, o que torna cada mutação mais provável de afetar a integridade genética. Estas mutações no mtDNA levam à síntese de componentes disfuncionais da cadeia de transporte de elétrons, o que compromete a fosforilação oxidativa, diminui a produção de ATP e aumenta a produção de ROS. A acumulação de danos no mtDNA leva, por isso, a um ciclo vicioso de stress oxidativo. As anormalidades no mtDNA aumentam com o envelhecimento e estão associadas à sarcopenia. (58,61,64,65)

Uma consequência relevante da disfunção mitocondrial e do stress oxidativo é a regulação positiva da apoptose mionuclear. O evento crítico para o início da apoptose mediada pelas mitocôndrias é a permeabilização das membranas mitocondriais externas, que é necessária para a libertação citosólica dos fatores pró-apoptóticos. Dado o seu papel na regulação da apoptose, as mitocôndrias são consideradas como o principal regulador da apoptose mionuclear que ocorre na sarcopenia. (64)

É de salientar que a atividade física regular pode atenuar o declínio associado à idade na função mitocondrial no músculo esquelético. Investigações recentes reforçam que a função mitocondrial pode ser mantida com o envelhecimento, o que é suportado pela observação de níveis elevados de enzimas oxidativas e de alvos moleculares associados à biogénese mitocondrial em atletas octogenários. (3,64)

### **viii) Genética**

O grau em que a hereditariedade determina o fenótipo do músculo esquelético tem sido amplamente explorado. Estudos em gémeos sugerem que cerca de 30% da variação na massa e força muscular pode ser explicada por fatores genéticos. (20) Dada a relevância clínica da identificação de genótipos desfavoráveis associados à sarcopenia, o estudo da sua base

genética molecular está em crescimento, apesar de revelar muitas vezes resultados inconsistentes. (58,66)

Apenas cinco genes foram identificados como tendo contribuído para a variação na massa ou força muscular: a enzima conversora da angiotensina 1 (ACE); a alfa-actinina 3 (ACTN3); a miostatina (MSTN); o fator neurotrófico ciliar (CNTF) e o recetor da vitamina D (VDR). Para além destes, estudos de ligação e associação sugerem que os genes do IGF-1, do recetor de androgénios (AR) e da IL-6 também podem contribuir para a variação dos fenótipos musculares. (58) Contudo, não se pode considerar que estes genes tenham um papel direto na patogénese da sarcopenia, dada a inexistência de dados sólidos que suportem que um genótipo desfavorável esteja associado à sarcopenia. O candidato mais forte até à data é o polimorfismo Lys(K)153Arg(R) no exão 2 do gene MSTN. (58)

#### **ix) Biomarcadores**

Um biomarcador é definido como um parâmetro que é objetivamente avaliado e mensurável, constituindo um indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou de respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. Os biomarcadores suportam o diagnóstico, facilitam o rastreio e auxiliam na decisão clínica e terapêutica. (40)

A patogénese multifatorial e a multiplicidade de vias envolvidas na sarcopenia não permitem a identificação de um único biomarcador. (67) Como tal, vários marcadores biológicos demonstraram estar relacionados com o músculo esquelético e cada um deles identifica um mecanismo específico, envolvido no declínio da massa muscular. (36,40)

As recomendações do IWGS reconhecem que a lista de potenciais marcadores séricos da sarcopenia é bastante vasta e inclui marcadores inflamatórios (como por exemplo a PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), hormonais (DHEA, testosterona, IGF-1 e vitamina D) e produtos de dano oxidativo ou antioxidantes (carotenoides e  $\alpha$ -tocoferol). (40,67)

Outros biomarcadores promissores são o P3NP (um subproduto da síntese do colagénio) que reflete a remodelação muscular e o CAF (fragmento C-terminal da agrina) que resulta da clivagem proteolítica aumentada da agrina, que é uma proteína sintetizada pelos motoneurónios, sendo portanto um marcador de disfunção da junção neuromuscular. (6,67)

Todavia, em muitos casos estes biomarcadores podem não ser específicos do músculo esquelético, havendo mesmo a possibilidade de estarem pouco associados a resultados clinicamente relevantes. (13,36) A prioridade passa por identificar potenciais biomarcadores que permitam selecionar precocemente doentes em risco de desenvolver sarcopenia; ajudar a caracterizar os diferentes mecanismos envolvidos na sarcopenia e auxiliar no acompanhamento personalizado da eficácia das medidas preventivas e terapêuticas. (67)

## **I) TRATAMENTO**

A sarcopenia deve ser reconhecida como reversível e tratável. As atuais estratégias de prevenção visam travar a perda de massa e força muscular, antes que o mau desempenho físico, a redução da mobilidade e a incapacidade se tornem aparentes. (11) Para obter um benefício máximo, as estratégias preventivas para a sarcopenia devem idealmente começar antes da quarta década de vida e continuar a longo prazo. (66)

O tratamento, pelo contrário, visa melhorar ou reverter os sinais e sintomas já presentes. Até ao momento, existem muito poucas estratégias de intervenção farmacológica cuja eficácia esteja comprovada. A nutrição, incluindo a suplementação nutricional, juntamente com atividade física continuam a ser o pilar do tratamento quando a sarcopenia ou o risco para o seu desenvolvimento for identificado. (11)

### **i) Atividade Física**

A atividade física é definida como qualquer movimento produzido pela contração muscular que aumenta o gasto energético. O termo atividade física compreende todos os tipos de atividades, enquanto que o exercício é uma forma de atividade física que consiste em movimentos planeados, estruturados e repetidos, com o objetivo de melhorar a aptidão física, pelo aumento da força e massa muscular. (11,36)

O exercício de resistência compreende contrações dinâmicas e estáticas contra uma resistência externa com aumento progressivo ao longo do tempo. O treino de resistência melhora a força e a massa muscular, ao promover a síntese proteica nas células do músculo esquelético com consequente hipertrofia e aumento da potência muscular.

É uma intervenção segura, viável e eficaz que é fortemente recomendada para idosos com sarcopenia. Nos idosos, o exercício de resistência deve ser realizado dois ou três dias por

semana, não consecutivos, em que são executados 8 a 10 exercícios que envolvem os principais grupos musculares com até 10 a 15 repetições. (11,36) A duração das sessões e o número de exercícios aumentam gradualmente ao longo do tempo com base na capacidade e melhoria de cada doente. (55) O exercício de resistência melhora uma série de diferentes condições clínicas comuns nos idosos, incluindo a osteoporose, a osteoartrite, doenças cardíacas, diabetes e depressão. (50)

Outro tipo de intervenção no exercício inclui o exercício aeróbio, que melhora o controle metabólico, reduz o stress oxidativo e otimiza a capacidade de exercício. Tem também um impacto benéfico na sarcopenia, ao melhorar a sensibilidade à insulina do músculo esquelético, ao estimular a hipertrofia muscular e ao contribuir para a neuro-adaptação. No entanto, não produz o mesmo nível de melhoria na massa e força muscular como o treino de resistência. (36) Exemplos de exercícios aeróbios são a natação, a corrida, a dança, o ciclismo, a caminhada e a hidroginástica. Realizado regularmente, o exercício aeróbio pode aumentar o volume máximo de oxigénio em cerca de 10 a 25%. (11) Mesmo os exercícios realizados de modo tranquilizador, de baixa intensidade e efetuados menos frequentemente são considerados benéficos. Está recomendado que nos idosos haja uma combinação de exercícios aeróbios e de exercícios de resistência progressiva. (11)

## **ii) Nutrição**

A nutrição também desempenha um papel importante na prevenção e reversão da sarcopenia. A perda de peso é inevitavelmente acompanhada por perda de massa muscular, por isso a estabilização do peso evita a perda desnecessária de músculo e é um dos objetivos quer do tratamento quer da prevenção da sarcopenia. O peso corporal e o IMC aumentam com a idade, atingindo o seu pico aproximadamente aos 50-60 anos, declinando a partir daí. É importante

notar que nos idosos o IMC considerado saudável é mais elevado, entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup>, enquanto que em pessoas mais jovens está compreendido entre 18,5 e 25 kg/m<sup>2</sup>. (11)

Regra geral os idosos devem manter o seu peso e os obesos só devem ser encorajados a perder peso quando este afetar negativamente a sua saúde, incluindo a vertente músculo-esquelética/mobilidade. Quando a perda de peso é recomendada, deve ser elaborado um programa adaptado a cada indivíduo com o objetivo de preservar a massa muscular. (11)

Para que a intervenção nutricional seja eficaz na sarcopenia esta deve: proporcionar uma ingestão calórica adequada; assegurar o fornecimento de nutrientes adequados, tendo em conta a idade, género, perfil metabólico, estado de saúde, nível de atividade física e terapêuticas concomitantes; fornecer nutrientes em quantidade e qualidade adequadas no momento certo e ser prolongado durante o tempo suficiente para ter impacto na saúde muscular. (12)

O grupo de estudo internacional para a análise das necessidades proteicas dietéticas durante o envelhecimento (PROT-AGE) recomenda que a ingestão diária de proteínas deva ser entre 1 e 1,2 g/kg/dia, para a maioria dos idosos. Para aqueles com disfunção renal, isto é quando a taxa de filtração glomerular (TFG) for inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, é recomendada uma menor quantidade de proteína por dia. Esse grupo sugere a ingestão de 0,8 g/kg/dia de proteína quando a doença renal for moderada (TFG entre 30 e 60) e entre 0,6 e 0,8 g/kg/dia quando a disfunção renal for grave (TFG inferior a 30) e os doentes não realizarem diálise. Um maior consumo de proteína, de até 1,5 g/kg/dia, é recomendado nos doentes que realizam diálise, quer seja hemodiálise ou diálise peritoneal. (68)

Também a distribuição ao longo do dia das proteínas pode ser crucial para um melhor anabolismo proteico, e por isso estratégias alimentares específicas para otimizar a suplementação proteica são consideradas importantes. (8,11) Dado que o efeito anabólico da proteína é mais pronunciado quando esta é fornecida com uma refeição, a suplementação

proteica deve ser distribuída uniformemente ao longo do dia entre o pequeno-almoço, almoço e jantar de modo a otimizar a síntese proteica. Não obstante, tem sido sugerido que a alimentação em pulso (com o fornecimento de 80% da ingestão diária de proteína concentrada numa refeição) também pode ser eficaz. Segundo Walrand et al. (8), esta estratégia é mais eficiente na melhoria do equilíbrio do nitrogénio e na retenção de proteínas nos idosos. Porém, a manutenção a longo prazo da ingestão de grandes porções de proteína numa única refeição pode ser difícil, particularmente nos idosos, pelo que a maioria dos autores defende que a quantidade de proteína introduzida no plano alimentar deve ser distribuída equitativamente ao longo do dia, de modo a garantir uma maior resposta anabólica durante 24 horas. (12)

Quando as estratégias nutricionais são combinadas com a atividade física, o consumo de proteína imediatamente antes ou 2 a 3h após o seu término aumenta a hipertrofia muscular induzida pelo exercício. (11,12)

Por outro lado, o tipo de proteína ingerida também pode afetar o anabolismo proteico. As duas principais proteínas do leite, a caseína e a proteína do soro de leite, têm comportamentos diferentes no trato intestinal. A proteína do soro de leite, uma proteína solúvel, é considerada uma proteína rápida. Após a sua digestão e absorção, o nível plasmático dos aminoácidos é rápido e elevado, mas transitório. Pelo contrário, a caseína forma coágulos no estômago, o que retarda o seu esvaziamento gástrico e, por conseguinte, resulta numa libertação mais baixa e lenta, mas prolongada de aminoácidos. Nos idosos a proteína rápida é mais eficaz a limitar o catabolismo muscular, comparativamente à proteína lenta. (8,11) Dentro das proteínas dietéticas, os aminoácidos essenciais são os mais importantes para o anabolismo muscular. A ingestão de leucina, um tipo de aminoácido essencial de cadeia ramificada, em quantidade diária de 2,5-2,8 g, em combinação com exercícios de resistência, mostrou ser benéfico na sarcopenia. (36) Embora nos idosos se verifique uma resposta anabólica reduzida

a baixas doses de aminoácidos essenciais, doses mais elevadas (como por exemplo, 10-15 g, com pelo menos 3 g de leucina) são capazes de superar essa resistência anabólica e induzir a síntese proteica de forma semelhante à observada em adultos jovens. (12)

Atualmente há evidência de que o exercício de resistência combinado com a suplementação proteica leva a um maior ganho de massa muscular, em comparação com o exercício de resistência ou a suplementação de proteínas isoladamente. (36)

Outros suplementos nutricionais como a creatina, o  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (b-HMB) e a vitamina D têm sido sugeridos como benéficos na função muscular. A suplementação com creatina tem mostrado ter impacto positivo na massa e força muscular e no desempenho físico quando combinada com o exercício de resistência. Assim, esta suplementação a curto prazo pode ser favorável em idosos que participem em programas de treino de força. (12,35) No entanto, são necessários mais estudos para se estabelecer a dosagem e o tempo ótimos da sua utilização em idosos sarcopênicos, bem como para determinar o risco de possíveis eventos adversos associados, como, por exemplo, danos renais. (12)

Relativamente à suplementação com b-HMB, que é um metabolito da leucina, esta tem mostrado aumentar a massa muscular, embora os seus efeitos na força muscular e no desempenho físico sejam inconsistentes. (35)

Finalmente, como os baixos níveis da vitamina D estão associados com a perda de força muscular, deve-se proceder à reposição desta vitamina quando os seus níveis séricos estiverem abaixo da normalidade. As dosagens de reposição sugeridas variam de 700 a 1000 UI/dia. Por exemplo, a dosagem de 800 UI/dia mostrou ter um efeito positivo na redução do risco de quedas, estando esta redução parcialmente relacionada com a melhoria da força muscular. (11)

### **iii) Substituição Hormonal**

A reposição hormonal tem recebido um interesse considerável como terapia para a sarcopenia. Relativamente à suplementação da GH, embora esta aumente a massa muscular e diminua a MG e a desmineralização óssea, um conjunto forte de evidências sugere que não se traduz em ganho de força. Além disso, os efeitos adversos associados à suplementação da GH são frequentes e incluem a síndrome do túnel cárpico, edema, artralgias, intolerância à glicose e diabetes. (61,69) Embora raramente, os doentes podem produzir uma resposta imunitária contra a GH e a GH também pode ser um fator de risco para o linfoma de Hodgkin. A complexa biologia da GH, a escassez de ensaios clínicos e os seus efeitos secundários limitam a sua utilização no tratamento da sarcopenia. (69)

Dada a falha do tratamento com a GH no aumento da força muscular, outras abordagens para estimular o eixo GH/IGF-1 têm sido desenvolvidas. A administração da GHRH e do complexo IGF-1 associado à proteína de ligação 3 (IGFBP-3) parecem promissoras. (50)

Nas mulheres, as terapias com estrogénio e testosterona não tiveram qualquer impacto positivo na massa e na força muscular. (50) Já os estudos que avaliaram a reposição de testosterona em homens idosos tiveram resultados pouco consistentes. Os efeitos anabolizantes da terapia com testosterona em homens idosos hipogonádicos tendem a ser mais fracos, comparativamente aos efeitos observados em homens jovens. A maioria dos estudos relata alterações mínimas na composição corporal com aumento ligeiro na massa muscular, mas sem ganhos funcionais. Embora alguns estudos concluíssem que ocorreu um aumento mais significativo na força muscular nos homens que receberam doses mais altas de testosterona, nestes casos os potenciais riscos podem superar os benefícios. (50,60–62) Os efeitos associados com a suplementação de testosterona, em homens idosos, incluem o comportamento agressivo, complicações trombóticas, apneia do sono, edema periférico, ginecomastia e risco aumentado de cancro da próstata. (61)

Os moduladores seletivos do recetor de androgénio são potenciais alternativas à suplementação com testosterona. Estes agentes têm efeitos androgénicos em certos tecidos, como no músculo e no osso, mas sem efeitos noutros órgãos como na próstata ou na pele, limitando assim os efeitos adversos tipicamente associados aos androgénios (crescimento da próstata ou androgenização). (55)

A suplementação de DHEA, em idosos de ambos os géneros, resulta num aumento da densidade óssea e dos níveis séricos de testosterona e estradiol, sem qualquer efeito na massa, força ou no desempenho muscular. (62) Os seus efeitos colaterais são desconhecidos e a falta de benefício comprovado restringe a sua utilização no tratamento da sarcopenia. (60)

Por fim, está sob investigação a utilização da grelina no tratamento da sarcopenia. Trata-se de um peptídeo produzido principalmente pelo estômago, intestinos e hipotálamo, que participa numa variedade de processos fisiológicos. Estimula a secreção da GH e regula a homeostase energética, promovendo a ingestão alimentar e a adiposidade. Por outro lado, inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Devido aos seus efeitos anabólicos no músculo esquelético e no apetite, a grelina e os agonistas do recetor da grelina são considerados candidatos para o tratamento da sarcopenia. (62)

#### **iv) Estratégias Farmacológicas Futuras**

A miostatina é o regulador negativo mais potente do crescimento muscular e a sua inibição é necessária ao crescimento e desenvolvimento muscular. O exercício de resistência, por exemplo, inibe a miostatina permitindo assim a dominância dos fatores reguladores musculares que conduzem ao crescimento muscular. (69)

Estudos em animais revelaram que a inibição da miostatina aumenta significativamente a massa muscular e confere benefícios metabólicos e no desempenho físico. Estes efeitos, juntamente com o facto da miostatina ser relativamente exclusiva do músculo esquelético torna os antagonistas da miostatina um alvo terapêutico potencialmente seguro e eficaz. Consequentemente, estão a ser investigadas várias estratégias incluindo anticorpos, pro-peptídeos e proteínas que interagem com os recetores da miostatina com o intuito de inibir a sua atividade. (57,69) Um estudo recente em fase 2, controlado e randomizado, mostrou que um anticorpo monoclonal humanizado LY2495655 (inibidor da miostatina) aumentou a massa magra, podendo, segundo os autores, melhorar as medidas funcionais da força muscular. (70) Por fim, existem outros agentes farmacológicos como os inibidores do proteassoma e o inibidor da ciclofilina que estão ainda em estudo, mas até ao momento têm sido restritos a modelos animais. (36)

#### IV. CONCLUSÃO

A definição de sarcopenia tem evoluído gradualmente, incorporando atualmente as noções de diminuição da massa e função muscular. Existem na literatura diferentes definições para a sarcopenia, que não têm sido unanimemente aceites na comunidade médica. A par disso, continua a existir uma grande variabilidade quanto à melhor forma de avaliar a massa muscular e aos pontos de corte que devem ser usados para definir a sua diminuição.

Esta falta de consenso dificulta o diagnóstico, a investigação clínica, a prevenção e o tratamento da sarcopenia. Além disso, a falta de uma definição única faz com que atualmente não haja critérios padronizados para a seleção dos participantes nos estudos, o que também dificulta a comparação de resultados entre as diferentes investigações.

Estes problemas têm dificultado sobretudo a realização de estudos que avaliem as consequências clínicas diretas da sarcopenia. Apesar disso, sabe-se que a sarcopenia está associada a piores resultados de saúde incluindo incapacidade funcional, quedas, fraturas e mortalidade, estando também relacionada com fatores de risco cardiovasculares, incluindo a hipertensão e a rigidez arterial.

Uma vasta gama de técnicas pode ser utilizada na avaliação dos diferentes componentes da sarcopenia. Na mensuração da massa muscular a DEXA é atualmente o método preferencial a ser utilizado na prática clínica. Quanto à avaliação da força o método mais difundido é a força de preensão manual e o desempenho físico tem sido sobretudo avaliado pela velocidade da marcha.

Atualmente reconhece-se a necessidade de identificar precocemente a sarcopenia, dado que há evidências de que quanto mais cedo forem instituídas as intervenções terapêuticas melhores resultados clínicos são obtidos. Como tal, diversos métodos de rastreio têm sido desenvolvidos, embora não haja ainda um consenso sobre qual o melhor método.

A sarcopenia é uma síndrome complexa com uma patogénese multifatorial, que resulta da interação de vários fatores entre os quais se realça a inadequação alimentar, a inatividade física, modificações intrínsecas ao próprio músculo, bem como alterações hormonais, inflamatórias, mitocondriais e genéticas. A nível molecular a sarcopenia resulta essencialmente de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação das proteínas musculares, verificando-se com o envelhecimento um predomínio de estímulos catabólicos relativamente aos anabólicos.

A sarcopenia deve ser reconhecida como reversível e tratável, sendo a atividade física, particularmente o exercício de resistência, e a nutrição a pedra angular para a sua prevenção e tratamento. Atualmente, é difícil recomendar qualquer agente farmacológico como parte do tratamento rotineiro, até que estudos de longo prazo comprovem que a sua utilização é segura e eficaz.

## V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cederholm TE, Bauer JM, Boirie Y, Schneider SM, Sieber CC, Rolland Y. Toward a Definition of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 1 de Agosto de 2011;27(3):341–53.
2. Beudart C, Rizzoli R, Bruyère O, Reginster J-Y, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health*. 18 de Dezembro de 2014;72.
3. Miljkovic N, Lim J-Y, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. *Ann Rehabil Med*. Abril de 2015;39(2):155–62.
4. Clark BC, Manini TM. Functional Consequences of Sarcopenia and Dynapenia in the Elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Maio de 2010;13(3):271–6.
5. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95:139–59.
6. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. Novembro de 2012;24(6):623–7.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. Julho de 2010;39(4):412–23.
8. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. Agosto de 2011;27(3):365–85.
9. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med*. Julho de 2016;31(4):643–50.
10. Roger A. Fielding, Bruno Vellas, William J. Evans, Shalender Bhasin, John E. Morley, Anne B. Newman, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Am Med Dir Assoc*. Maio de 2011;12(4):249–56.
11. Yu S, Umaphysivam K, Visvanathan R. Sarcopenia in older people. *Int J Evid Based Healthc*. Dezembro de 2014;12(4):227–43.
12. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38–53.
13. Siparsky PN, Kirkendall DT, Garrett WE. Muscle changes in aging: understanding sarcopenia. *Sports Health*. Janeiro de 2014;6(1):36–40.
14. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab*. Maio de 2013;20(1):1–10.

15. Kostek MC, Delmonico MJ. Age-related changes in adult muscle morphology. *Curr Aging Sci*. Dezembro de 2011;4(3):221–33.
16. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*. Março de 2015;96(3):183–95.
17. Frontera WR, Zayas AR, Rodriguez N. Aging of human muscle: understanding sarcopenia at the single muscle cell level. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. Fevereiro de 2012;23(1):201–207, xiii.
18. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res*. 2012;2012:510801.
19. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med Lond Engl*. Dezembro de 2015;15 Suppl 6:s88-91.
20. Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. Dezembro de 2015;18(4):461–6.
21. Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Defining Sarcopenia. *Nutritional Influences on Bone Health*. Agosto de 2016;13–20.
22. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr Edinb Scotl*. Abril de 2010;29(2):154–9.
23. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. Julho de 2011;12(6):403–9.
24. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Março de 2011;2(1):1–3.
25. Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari H. Considerations concerning the definition of sarcopenia. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Novembro de 2016;27(11):3139–44.
26. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Maio de 2014;69(5):547–58.
27. Bijlsma AY, Meskers CGM, Ling CHY, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age Dordr Neth*. Junho de 2013;35(3):871–81.
28. Cuesta F, Formiga F, Lopez-Soto A, Masanes F, Ruiz D, Artaza I, et al. Prevalence of sarcopenia in patients attending outpatient geriatric clinics: the ELLI study. *Age Ageing*. Setembro de 2015;44(5):807–9.
29. Visser M. Sarcopenia: The Concept and Its Definitions. *Nutritional Influences on Bone Health*. Springer International Publishing; 2016. p. 3–11.

30. Brady AO, Straight CR, Evans EM. Body composition, muscle capacity, and physical function in older adults: an integrated conceptual model. *J Aging Phys Act.* Julho de 2014;22(3):441–52.
31. Reginster J-Y, Cooper C, Rizzoli R, Kanis JA, Appelboom G, Bautmans I, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* Fevereiro de 2016;28(1):47–58.
32. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schlögl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* Dezembro de 2015;26(12):2793–802.
33. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* Novembro de 2014;43(6):748–59.
34. Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Dardenne N, Quabron A, et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Exp Gerontol.* Janeiro de 2015;61:31–7.
35. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 5 de Outubro de 2016;16(1):170.
36. Yu SCY, Khaw KSF, Jadcak AD, Visvanathan R. Clinical Screening Tools for Sarcopenia and Its Management. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2016;2016:5978523.
37. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* Novembro de 2016;31(6):1054–60.
38. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, Lucato P, Manzato E. Imaging of sarcopenia. *Eur J Radiol.* Agosto de 2016;85(8):1519–24.
39. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis.* Setembro de 2014;11(3):181–4.
40. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan GA, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Setembro de 2012;3(3):181–90.
41. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* Dezembro de 2016;28(6):1047–60.
42. Lourenço RA, Pérez-Zepeda M, Gutiérrez-Robledo L, García-García FJ, Rodríguez Mañas L. Performance of the European Working Group on Sarcopenia in Older People algorithm in screening older adults for muscle mass assessment. *Age Ageing.* Março de 2015;44(2):334–8.

43. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. Fevereiro de 2014;14 Suppl 1:93–101.
44. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. Agosto de 2013;14(8):531–2.
45. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *J Am Med Dir Assoc*. Setembro de 2014;15(9):630–4.
46. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Março de 2016;7(1):28–36.
47. Morley JE, Cao L. Rapid screening for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Dezembro de 2015;6(4):312–4.
48. Goodman MJ, Ghate SR, Mavros P, Sen S, Marcus RL, Joy E, et al. Development of a practical screening tool to predict low muscle mass using NHANES 1999-2004. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Setembro de 2013;4(3):187–97.
49. Yu S, Appleton S, Chapman I, Adams R, Wittert G, Visvanathan T, et al. An anthropometric prediction equation for appendicular skeletal muscle mass in combination with a measure of muscle function to screen for sarcopenia in primary and aged care. *J Am Med Dir Assoc*. Janeiro de 2015;16(1):25–30.
50. Lang T, Streiper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Abril de 2010;21(4):543–59.
51. Janssen I. Evolution of sarcopenia research. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. Outubro de 2010;35(5):707–12.
52. Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. Agosto de 2011;27(3):387–99.
53. Cederholm T. Overlaps between Frailty and Sarcopenia Definitions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:65–9.
54. Haehling SV, Morley JE, Anker SD. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: update 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Dezembro de 2012;3(4):213–7.
55. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294–305.
56. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Setembro de 2015;6(3):197–207.
57. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289–93.

58. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260.
59. Prior SJ, Ryan AS, Blumenthal JB, Watson JM, Katzell LI, Goldberg AP. Sarcopenia Is Associated With Lower Skeletal Muscle Capillarization and Exercise Capacity in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Agosto de 2016;71(8):1096–101.
60. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* Fevereiro de 2012;71(2):109–14.
61. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. *Wien Med Wochenschr.* Setembro de 2011;161(17–18):402–8.
62. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:127362.
63. Sakita M, Murakami S, Fujino H. Age-related morphological regression of myelinated fibers and capillary architecture of distal peripheral nerves in rats. *BMC Neurosci.* 24 de Junho de 2016;17(1):39.
64. Calvani R, Joseph A-M, Adhietty PJ, Miccheli A, Bossola M, Leeuwenburgh C, et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biol Chem.* Março de 2013;394(3):393–414.
65. Johnson ML, Robinson MM, Nair KS. Skeletal muscle aging and the mitochondrion. *Trends Endocrinol Metab TEM.* Maio de 2013;24(5):247–56.
66. Pereira AF, Silva AJ, Matos Costa A, Monteiro AM, Bastos EM, Cardoso Marques M. Muscle tissue changes with aging. *Acta Med Port.* Fevereiro de 2013;26(1):51–5.
67. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 1 de Dezembro de 2016;85:1–8.
68. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* Agosto de 2013;14(8):542–59.
69. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther.* Dezembro de 2012;343(3):540–6.
70. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Dezembro de 2015;3(12):948–57.