

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde

TAMIRYS DELAZERI SANGALI

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS DE SARCOPENIA EM
PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Porto Alegre

2020

TAMIRYS DELAZERI SANGALI

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS DE SARCOPENIA EM
PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof^a Dra. Gabriela Corrêa Souza.

Co-orientadora: Prof^a Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Sangali, Tamirys Delazeri
Marcadores inflamatórios e humorais de sarcopenia
em pacientes idosos com insuficiência cardíaca /
Tamirys Delazeri Sangali. -- 2020.
82 f.
Orientadora: Gabriela Corrêa Souza.

Coorientadora: Ingrid Dalira Schweigert Perry.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Biomarcadores. 2. Sarcopenia . 3. Insuficiência
cardíaca. I. Souza, Gabriela Corrêa, orient. II.
Perry, Ingrid Dalira Schweigert, coorient. III.
Titulo.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

TAMIRYS DELAZERI SANGALI

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS DE SARCOPENIA EM
PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Porto Alegre, 11 de fevereiro de 2020.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado “**Marcadores inflamatórios e humorais de sarcopenia em pacientes idosos com insuficiência cardíaca**”, elaborado por TAMIRYS DELAZERI SANGALI, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Valesca Dall’Alba (UFRGS)

Profa. Dra. Andreia Biolo (UFRGS/HCPA)

Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello (UFRGS)

Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza – Orientadora (UFRGS)

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia ter chegado até aqui sem o precioso apoio de várias pessoas.

À minha mãe Inês, meu infinito agradecimento! Obrigada pelo amor incondicional, pelo apoio, por acreditar na minha capacidade e sempre me incentivar.

Ao meu pai Adaés, pelos sábios conselhos, apoio e incentivo.

Ao meu namorado Leandro, pelo amor, suporte, cumplicidade e confiança.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Nut. Gabriela Souza, por me proporcionar essa oportunidade, pelo acolhimento, conselhos e apoio. Muito obrigada por compartilhar seu conhecimento e sabedoria comigo.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Ingrid Dalira Schweigert Perry, por todo o auxílio, dedicação e suporte.

À minha colega e parceira de coleta Édina Ribeiro, por dividir essa jornada comigo, pelo auxílio e momentos de aprendizagem.

Às doutorandas Camila Corrêa e Taís Kereski, pelos ensinamentos, auxílio e apoio.

Ao Michael Andrade, pelo auxílio nas análises.

À minha colega e amiga de mestrado, Larissa Salomoni, obrigada pelo auxílio, apoio e por dividir comigo as angústias e alegrias. Nossa amizade foi fundamental para finalizar essa caminhada.

Aos meus amigos de sempre, obrigada pela compreensão e apoio.

RESUMO

Introdução: A sarcopenia é caracterizada como um distúrbio muscular esquelético progressivo associado com aumento da probabilidade de desfechos adversos como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade. A sarcopenia tem sido associada com doenças crônicas, entre elas a insuficiência cardíaca (IC). A importância clínica da sarcopenia é reconhecida em relação a gravidade da IC, podendo ambas as condições interagir entre si. A etiologia da sarcopenia é complexa e multifatorial, pois não envolve apenas a perda de tecido muscular e disfunção contrátil, mas também anormalidades endócrinas e metabólicas, com interações estreitas com a inflamação sistêmica de baixo grau, redução da síntese e regeneração de proteínas, aumento da apoptose e lise proteica. Nesse contexto, biomarcadores específicos relacionados a diferentes rotas fisiopatológicas como a junção neuro-muscular, fatores de crescimento, sistema endócrino, turnover proteico, rotas comportamentais e inflamatórias poderiam constar da avaliação clínica e auxiliar na detecção de indivíduos afetados ou em risco de sarcopenia na IC. **Objetivos:** Avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e humorais com sarcopenia, assim como o impacto da sarcopenia sobre a qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes idosos com IC. **Metodologia:** Estudo transversal de pacientes ambulatoriais com IC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O diagnóstico de sarcopenia seguiu os critérios do *European Working Group on Sarcopenia in Older People*, onde os pacientes passaram por avaliação antropométrica e funcional. Níveis séricos de Proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), Fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e testosterona total foram determinados por análise de imunoturbidimetria, quimioluminescência e eletroquimioluminescência por competição, respectivamente. Para análise de Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi utilizado kit de imunoensaio multiplex. O nível de atividade física foi avaliado pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) versão curta, a qualidade de vida pelo *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) e a capacidade funcional pelo teste de caminhada de 6 minutos. **Resultados:** Foram avaliados 90 pacientes, sendo 67,8% do sexo masculino, com idade média de $69,4 \pm 7,2$ anos e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) média de $35,9 \pm 11,9\%$. Foi identificado risco de sarcopenia em 35 (38,9%) pacientes, provável sarcopenia em 39 (43,3%), sarcopenia em 22 (24,4%) e sarcopenia grave

em 4 (4,4%). Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade ($68,3 \pm 6,5$ e $73,1 \pm 8,1$ anos; $p=0,006$), índice de massa corporal (IMC) ($28,2 \pm 4,2$ e $23,1 \pm 2,8$ kg/m²; $p<0,001$), FEVE ($37,9 \pm 12,1$ e $29,9 \pm 8,8\%$; $p=0,005$), teste de caminhada de 6 minutos ($383,1 \pm 78,9$ e $316,4 \pm 100,9$ metros; $p=0,002$) e na qualidade de vida (escore total MLHFQ) ($19,5$ pontos (10-42,25) e $37,5$ pontos (19,5-57,5); $p=0,033$), entre os grupos sem sarcopenia e com sarcopenia, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa para os níveis séricos de PCR-US, IL-6, TNF- α , IGF-1 e testosterona total e nível de atividade física pelo IPAQ entre os grupos sem e com sarcopenia. Após ajustes para idade, etnia, IMC, FEVE e uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)/ bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), a IL-6 mostrou associação com sarcopenia, onde o aumento de 1 pg/mL aumenta em 10% o risco de sarcopenia. **Conclusão:** Em pacientes com IC, os níveis de IL-6 demonstraram-se associados com sarcopenia, a prevalência de sarcopenia foi semelhante a outros estudos, sendo que os pacientes com sarcopenia são mais idosos, apresentam menor qualidade de vida, desempenho físico, IMC e FEVE.

Palavras-chave: sarcopenia, biomarcadores, testosterona, fator de crescimento Insulin-Like I, inflamação, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is characterized as a progressive skeletal muscle disorder associated with increased chance of adverse outcomes such as falls, fractures, physical disability and mortality. Sarcopenia has been associated with chronic diseases, including heart failure (HF). The clinical importance of sarcopenia is recognized related to the severity of HF, and both conditions can interact with each other. The etiology of sarcopenia is complex and multifactorial, as it involves not only the loss of muscle tissue and contractile dysfunction, but also endocrine and metabolic abnormalities, with close interactions with low-grade systemic inflammation, reduced protein synthesis and regeneration, increased apoptosis and protein lysis. In this context, specific biomarkers related to different pathophysiological routes such as neuromuscular junction, growth factors, endocrine system, protein turnover, behavioral and inflammatory routes could be included in the clinical evaluation and assist in detection of individuals affected or at risk of sarcopenia in HF. **Objectives:** To evaluate the association between inflammatory and humoral markers with sarcopenia, as well as the impact of sarcopenia on quality of life and functional capacity in elderly patients with HF. **Methodology:** Cross-sectional study with ambulatory patients with HF treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The diagnosis of sarcopenia followed the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, where patients underwent anthropometric and functional assessment. Serum levels of ultrasensitive C-reactive protein (CRP-US), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and total testosterone were determined by analysis of immunoturbidimetry, chemiluminescence and electrochemiluminescence by competition, respectively. For analysis of Interleukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), a multiplex immunoassay kit was used. The level of physical activity was assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version, the quality of life by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the functional capacity by the 6-minute walk test. **Results:** 90 patients were evaluated, 67.8% male, with a mean age of 69.4 ± 7.2 years and an average left ventricular ejection fraction (LVEF) of $35.9 \pm 11.9\%$. Risk of sarcopenia was identified in 35 (38.9%) patients, probable sarcopenia in 39 (43.3%) and sarcopenia in 22 (24.4%), being 4 (4.4%) with severe sarcopenia. There was a statistically significant difference between the mean age (68.3 ± 6.5 and 73.1 ± 8.1 years; $p = 0.006$), body mass index (BMI) (28.2 ± 4.2

and $23, 1 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$; $p < 0.001$), LVEF (37.9 ± 12.1 and $29.9 \pm 8.8\%$; $p = 0.005$), 6-minute walk test ($383.1 \pm 78, 9$ and 316.4 ± 100.9 meters; $p = 0.002$) and quality of life (total MLHFQ score) (19.5 points (10-42.25) and 37.5 points (19.5-57, 5); $p = 0.033$), between groups without sarcopenia and with sarcopenia, respectively. There was no statistically significant difference for serum levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α , IGF-1 and total testosterone and level of physical activity by IPAQ between groups without and with sarcopenia. After adjustments for age, ethnicity, BMI, LVEF and use of Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)/ Angiotensin receptor blockers (ARB), IL-6 showed an association with sarcopenia, where an increase of 1 pg / mL increases the risk of sarcopenia by 10%. **Conclusion:** In patients with HF, IL-6 levels have been shown to be associated with sarcopenia, the prevalence of sarcopenia was similar to other studies, and patients with sarcopenia are older, have lower quality of life, physical performance, BMI and LVEF.

Keywords: sarcopenia, biomarkers, testosterone, Insulin-Like growth factor I, inflammation, heart failure.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

Essa dissertação segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul:

1. Revisão da literatura.
2. Artigo original.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
ASHT	<i>American Society of Hand Therapists</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
CMB	Circunferência muscular do braço
CP	Circunferência da panturrilha
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DEXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X
DHEA	Dehidroepiandrosterona
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FPP	Força de preensão palmar
GDF-15	Fator de diferenciação de crescimento 15
GH	Hormônio de crescimento
GHRH	Hormônio liberador de hormônio do crescimento
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal

IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LDLox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LPS	Lipopolissacarídeo
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
MME	Massa muscular esquelética
MMEA	Massa muscular esquelética apendicular
NF-KappaB	Fator nuclear Kappa B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Proteína C reativa
QV	Qualidade de vida
RM	Ressonância magnética
SARC-F	<i>Strength, Assistance with walking, Rising from a chair, Climbing stairs, and Falls</i>
SICA-HF	<i>Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
TC	Tomografia computadorizada
TNF-	Fator de necrose tumoral
TUG	<i>Timed Up and Go</i>

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 - Definição operacional de sarcopenia segundo o EWGSOP2.....	17
Quadro 2 - Pontos de corte de sarcopenia EWGSOP2.....	22
Figura 1 - Algoritmo para identificação, diagnóstico e caracterização da severidade de sarcopenia.....	21
Figura 2 - Mecanismos que contribuem no desenvolvimento da sarcopenia.....	23
Figura 3 - Mecanismos da fisiopatologia da sarcopenia e biomarcadores relacionados.....	24
Figura 4 - Interação e vias fisiopatológicas comuns entre sarcopenia e IC..	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Sarcopenia	15
2.1.1 Métodos utilizados para caracterizar sarcopenia	17
2.1.2 Biomarcadores no diagnóstico de sarcopenia	22
2.1.2.1 Biomarcadores humorais	24
2.1.2.1 Biomarcadores inflamatórios.....	25
2.2 Insuficiência cardíaca.....	27
2.2.1 Sarcopenia na insuficiência cardíaca.....	29
3 OBJETIVOS	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado a mudanças corporais, onde ocorre a redistribuição e aumento da gordura corporal e perda da massa muscular (VOLKERT et al., 2011). O declínio relacionado à idade na massa muscular esquelética, força e função é conhecido como 'sarcopenia' e está associado a vários resultados adversos à saúde, incluindo doenças cardiovasculares (BAHAT; ILHAN, 2016), acidente vascular cerebral, incapacidade funcional e mortalidade (DE BUYSER et al., 2016).

Dentre as várias síndromes geriátricas, a sarcopenia tem sido o foco de muitas pesquisas e discussões, principalmente sobre critérios diagnósticos, quais as melhores ferramentas para avaliação assim como definições dos mais acurados pontos de corte para identificação desta síndrome. O Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia (EWGSOP) publicou uma definição para sarcopenia no ano de 2010 (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Recentemente, o EWGSOP2 atualizou a sua definição operacional e as várias estratégias de diagnóstico considerando agora que a força muscular (medida através da força de preensão ou do teste de levantar-se da cadeira) é o principal parâmetro para medir a função muscular, ainda mais importante que a quantidade de massa muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Embora a sarcopenia seja considerada uma condição dependente da idade, ela pode ter seu curso acelerado pela coocorrência de doenças crônicas, entre elas a insuficiência cardíaca (IC) (BUFORD et al., 2010). Nos últimos anos a sarcopenia tem recebido particular importância em pacientes com IC, pois ela é considerada uma das causas mais importantes de baixo desempenho físico e redução da aptidão cardiorrespiratória em pacientes idosos com IC (CARBONE et al., 2017). A prevalência de sarcopenia em pacientes com IC é relatada em torno de 20% na literatura (FULSTER et al. 2013), mostrando que ela é uma comorbidade frequente nestes pacientes (FULSTER et al. 2013).

Evidências acumuladas demonstraram que a insuficiência cardíaca crônica (ICC) pode promover o desenvolvimento da sarcopenia por meio de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo desnutrição, inflamação, alterações hormonais, estresse oxidativo, autofagia e apoptose (YIN, et al., 2019). Ambas as condições podem interagir entre si e contribuir para a redução da função fisiológica a aumento da mortalidade em pacientes idosos (YIN et al., 2019).

Apesar dos avanços promissores na avaliação da sarcopenia, os múltiplos mecanismos da base da sarcopenia ainda não foram totalmente caracterizados em pacientes com IC (CALVANI et al. 2017). No entanto, uma série de biomarcadores pode ser encontrada em amostras de tecido e sangue (KALINKOVICH; LIVSHITS, 2015). A histologia ainda representa o padrão ouro para o reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da sarcopenia; contudo amostras de biópsia geralmente não estão disponíveis por razões éticas e não são agradáveis para os pacientes. Além disso, durante o acompanhamento de pacientes sarcopênicos, várias amostras de tecidos seriam necessárias (CURCIO et al., 2016).

Assim, devido à complexa fisiopatologia subjacente na sarcopenia, torna-se necessário e emergente identificar potenciais biomarcadores séricos para detecção precoce dessa condição nessa população fornecendo dessa forma, uma maneira fácil e custo-efetiva de estratificar o seu risco, permitindo um monitoramento da eficácia do tratamento, além de ajudar a caracterizar os diferentes mecanismos da sarcopenia em pacientes com IC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sarcopenia

O processo de envelhecimento está associado a mudanças na composição corporal que envolvem, principalmente, a perda de massa muscular e o aumento da gordura corporal (SONG et al., 2004). A partir dos 40 anos de idade, aproximadamente, ocorre uma perda progressiva de massa muscular (KIM; CHOI, 2013). Após os 50 anos, a massa muscular diminui de 1% a 2% ao ano (KAN, 2009; FRONTERA et al., 2000; GOODPASTER et al., 2006) e a força muscular declina aproximadamente 1,5%; esse número aumenta para até 3% ao ano após os 60 anos (VON HAEHLING et al., 2010). Essas alterações na composição corporal levam a prejuízos fisiológicos, funcionais e metabólicos (FIELDING et al., 2011).

Uma das alterações da composição corporal atrelada ao envelhecimento é a sarcopenia, uma doença muscular formalmente reconhecida (CID-10 M62.84) e que tem atraído grande atenção no mundo todo (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). A palavra sarcopenia, do grego *sarx*- carne, *penia*- perda, foi introduzida pela primeira vez por Irwin H. Rosenberg em 1989 e foi definida inicialmente como a perda de massa muscular relacionada à idade (EVANS, 1995).

A etiologia da sarcopenia é complexa e multifatorial (MORLEY et al., 2014; FIELDING et al., 2011). Além de causas primárias relacionadas à idade a sarcopenia pode ocorrer secundariamente a uma doença sistêmica ou inatividade física, seja ela devido ao estilo de vida sedentário ou à imobilidade ou incapacidade relacionada à doença. Além disso, a sarcopenia pode se desenvolver como resultado da ingestão inadequada de energia ou proteína, o que pode ser devido à anorexia, má absorção, acesso limitado a alimentos saudáveis ou capacidade limitada de ingestão (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A prevalência de sarcopenia varia de 5 a 13% em idosos entre 60 e 70 anos e os números sobem para 11 a 50% nos indivíduos acima de 80 anos (MORLEY, 2012; MORLEY et al., 2014; VON HAEHLING, 2010). A presença de sarcopenia concorre para efeitos adversos, como o aumento do risco de quedas e fraturas (SCHAAP et al., 2018) e prejuízo da capacidade de realizar atividades da vida diária (MALMSTROM et al., 2016). Um estudo recente mostrou que a sarcopenia é um preditor de readmissão hospitalar e mortalidade a longo prazo em pacientes idosos em

enfermarias de cuidados agudos (YANG et al, 2017). Além disso, a presença de sarcopenia é considerada um forte preditor de fragilidade em pessoas idosas (SUZUKI et al., 2018). Em termos financeiros, a sarcopenia é onerosa para os sistemas de saúde. Além de aumentar o risco de hospitalização, concorre para aumento do custo dos cuidados durante a internação (CAWTHON et al., 2017).

A síndrome pode estar associada a diversas enfermidades crônicas e levar a distúrbios de mobilidade e incapacidade funcional, contribuindo para a diminuição da qualidade de vida (QV) (BEAUDART et al., 2017), perda de independência ou necessidade de cuidados de longa duração e morte (DOS SANTOS et al., 2017; STEFFL et al., 2017; MORLEY et al., 2011; JANSSEN et al., 2002; DE BUYSER et al., 2016). O declínio da QV em indivíduos sarcopênicos é evidente (BEAUDART et al., 2017). Avaliar a QV é fundamental para compreender as consequências físicas e mentais associadas à sarcopenia e também compreender a relevância de intervenções terapêuticas que sejam eficazes em termos de mudança na QV (BEAUDART et al., 2017).

A partir da descrição original (ROSENBERG, 1989), a definição e o diagnóstico de sarcopenia foram atualizados continuamente (YIN et al., 2019) por diversos grupos de trabalho internacionais. Os grupos concordam que a baixa massa e força musculares e/ou performance física são necessárias para o seu diagnóstico. Contudo, ainda não há concordância quanto aos pontos de corte para cada componente entre os grupos (LANDI, 2018).

Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) publicou uma definição de sarcopenia amplamente utilizada mundialmente, considerando-a como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que está associado ao aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Essa definição favoreceu avanços na identificação e atendimento de pessoas com sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

No início de 2018, o grupo de trabalho se reuniu novamente (EWGSOP2) para determinar uma atualização da definição original de sarcopenia baseada nas evidências científicas acumuladas nos últimos anos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Na diretriz revisada a força muscular passou a ser o principal fator determinante para identificar a presença de sarcopenia, sendo mais hábil do que a massa muscular para prever resultados adversos e, atualmente, uma medida mais confiável da função

muscular (SCHAAP et al., 2018). Além disso, a massa e a qualidade muscular são tecnicamente mais difíceis de ser medidas com precisão/exatidão, seja na prática clínica ou mesmo na pesquisa, uma vez que exigem métodos mais sofisticados e onerosos. Isso configura uma dificuldade para que sejam considerados parâmetros primários na caracterização da sarcopenia. Já o desempenho físico, anteriormente considerado parte da definição central de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010), agora é utilizado para categorizar a gravidade da sarcopenia, uma vez que a detecção de baixo desempenho físico prediz resultados adversos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Em síntese, em sua nova definição de 2018, o EWGSOP utiliza a baixa força muscular como principal critério para identificar a sarcopenia, a presença de baixa quantidade ou qualidade muscular para confirmar o diagnóstico de sarcopenia e baixo desempenho físico como indicativo de sarcopenia grave. Quando baixa força muscular, baixa quantidade/qualidade muscular e baixo desempenho físico são todos detectados, a sarcopenia é considerada grave (CRUZ-JENTOFT et al., 2019) (Quadro 1).

Quadro 1. Definição operacional de sarcopenia segundo o EWGSOP2

Provável sarcopenia	Baixa força muscular
Sarcopenia	Baixa força muscular + baixa massa muscular
Sarcopenia grave	Baixa força muscular + baixa massa muscular + baixo desempenho físico

Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2019.

2.1.1 Métodos utilizados para caracterizar sarcopenia

Uma variedade de testes e ferramentas está disponível para a caracterização da sarcopenia, tanto na prática clínica quanto na pesquisa. Segundo o EWGSOP2 para rastrear os casos de sarcopenia na prática clínica recomenda-se a utilização do Questionário SARC-F (MALMSTROM et al., 2016), cuja sigla deriva das palavras em inglês - *Strength, Assistance with walking, Rising from a chair, Climbing stairs, and Falls*, e a ferramenta de triagem de Ishii (ISHII et al., 2014). Na pesquisa aconselha-se o uso do SARC-F (MALMSTROM et al., 2016).

O questionário SARC-F é composto de cinco itens relacionados às principais características ou consequências da sarcopenia. As respostas são baseadas na percepção do paciente sobre suas limitações em relação a força, capacidade para caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas (MALMSTROM et al., 2016). Os escores do questionário variam de 0 a 10, (ou seja, 0-2 pontos para cada item). Pontos de corte de 0 a 3 representam ausência de risco de sarcopenia e uma pontuação total maior ou igual a 4, risco de sarcopenia. Já a fórmula de Ishii também apontada no consenso, é um método simples e eficaz que estima a probabilidade de sarcopenia usando um escore derivado de uma equação baseada em três variáveis facilmente obtidas: idade, força de preensão e circunferência da panturrilha (ISHII et al., 2014).

Para avaliar a força muscular a recomendação tanto na prática clínica como na pesquisa é o uso da Força de Preensão Palmar ou o Teste de Sentar e Levantar da Cadeira. A medida da força de preensão palmar é um método simples, rápido, acessível e não invasivo. Baixos valores são preditores de resultados desfavoráveis como maior tempo de internação hospitalar, aumento das limitações funcionais, pior qualidade de vida e morte (IBRAHIM et al., 2016; LEONG et al., 2015). A medição requer o uso de um dinamômetro portátil calibrado, sendo o dinamômetro manual hidráulico Jamar (Jamar®, São Paulo) um instrumento validado, amplamente utilizado e recomendado pela *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (FESS,1992). Já para avaliar a força dos músculos das pernas pode ser usado o teste de sentar e levantar da cadeira. Esse teste mede a quantidade de tempo necessária para um paciente levantar cinco vezes a partir de uma posição sentada sem usar os braços para impulsionar (BEAUDART et al., 2016; CESARI et al., 2009).

Para a avaliação da quantidade ou qualidade muscular, recomenda-se a utilização da densitometria de dupla energia por raios x (DEXA) e a análise de bioimpedância elétrica (BIA) na prática clínica e DEXA, BIA, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) em estudos de pesquisa (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A quantidade de massa muscular pode ser relatada como Massa Muscular Esquelética (MME) corporal - total e como Massa Muscular Esquelética Apendicular (MMEA) (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). O DEXA, a TC e a RM são consideradas padrões ouro para medir a massa muscular esquelética (BEAUDART et al., 2016). Embora esses métodos permitam uma avaliação precisa da massa muscular, eles são

caros, tem portabilidade e acesso limitados e necessitam de um profissional habilitado (YAMADA et al., 2017; GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2017; ONOUE, 2016). Visto isso, a BIA tem sido bastante utilizada para quantificar a massa muscular na prática e na pesquisa por ser um método acessível, portátil e de fácil manuseio (YAMADA et al., 2017; GONZALEZ; HEYMSFIELD 2017).

Por sua vez, a BIA não mede a massa muscular diretamente, mas, obtém uma estimativa da massa muscular com base na condutividade elétrica de todo o corpo. O equipamento da BIA usa uma equação de conversão que é calibrada com uma referência da massa magra mensurada pelo DEXA em uma população específica (YAMADA et al., 2017; KYLE et al., 2003; GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2017).

São descritas diversas equações preditivas da MME ou MMEA. Yamada et al. (2017) estabeleceram e validaram uma equação independentemente da idade para a população japonesa. Janssen et al. (2000) desenvolveram uma equação da BIA que fornece estimativas válidas da massa esquelética total em adultos saudáveis, variando em idade e adiposidade. Outra equação da BIA validada para prever a MMEA em voluntários sadios e em pacientes de 22 a 94 anos de idade, é a de Kyle et al (2003). Incluiu altura²/resistência, peso, sexo, idade e reatância e foi desenvolvida por meio de regressões múltiplas. Como as estimativas de massa muscular diferem quando diferentes marcas de instrumentos de BIA e populações de referência são usadas, o uso de medidas cruas, tais como a resistência e a reatância são recomendadas. Da mesma forma, a massa muscular está relacionada com o peso, altura ou índice de massa corporal (IMC) e fórmulas estimativas de MME ou MMEA consideram esse ajuste para o tamanho corporal (KYLE et al., 2003).

A antropometria também tem sido utilizada para avaliar a massa muscular. Em um estudo realizado por Landi et. al (2014), a circunferência da panturrilha (CP) mostrou predizer o desempenho e a sobrevivência em pessoas mais velhas (ponto de corte < 31 cm). Desta forma, a medida da CP pode ser usada como um diagnóstico substituto para adultos mais velhos em locais onde não existem outros métodos diagnósticos de massa muscular disponíveis (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

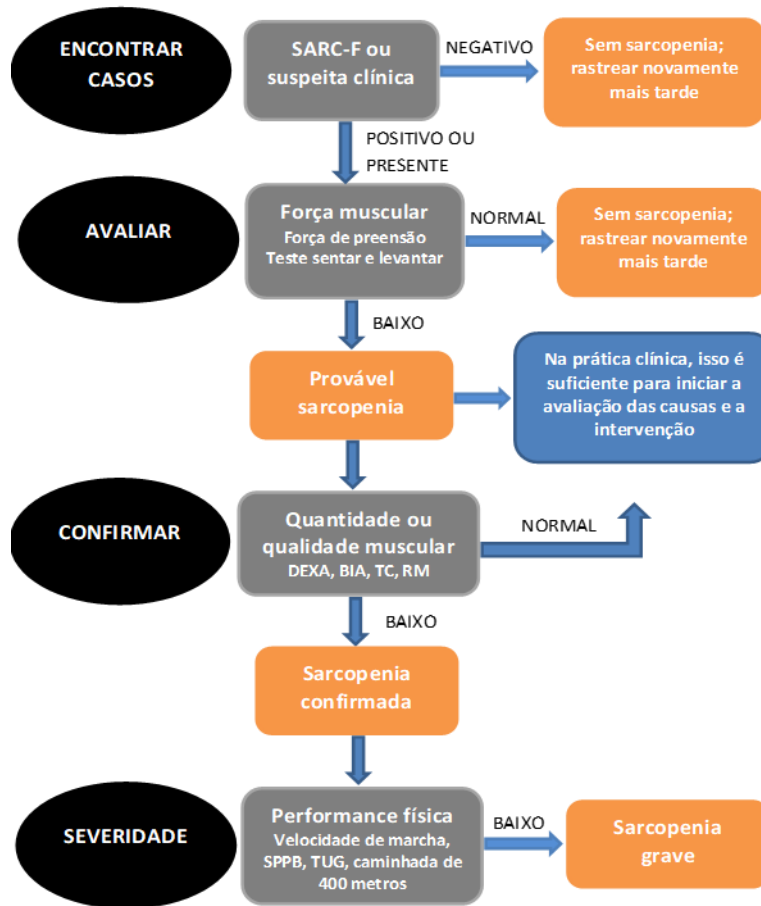
Para além da quantidade de músculo, uma variedade de métodos está sendo usada ou avaliada para determinar também a qualidade do músculo na sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Qualidade muscular é um termo relativamente novo, que se refere a alterações micro e macroscópicas na arquitetura e composição muscular e na função muscular fornecida por unidade de massa muscular

(MCGREGOR; SMITH; POPPITT, 2014). Ferramentas de imagem altamente sensíveis, como RM e TC, têm sido usadas para avaliar a qualidade muscular em pesquisas, por exemplo, determinando a infiltração de gordura no músculo (GRIM et al., 2018; HAMAGUCHI et al., 2017; HEYMSFIELD et al., 2015). Além disso, a qualidade muscular também foi avaliada pela mensuração do ângulo de fase (AF) proveniente da BIA (HEYMSFIELD et al., 2015). O AF é o resultado da relação da resistência e da reatância da corrente, estando valores mais baixos de AF associados com baixa reatância e morte celular ou diminuição da integridade celular. Nesse sentido, o AF tem sido um indicador de prognóstico em muitas patologias, refletindo a saúde celular, onde maiores valores refletem maior integridade de membrana e melhor função celular (MATTAR, 1996). Tomados em conjunto, esses achados sugerem que a BIA possa prover informações sobre a qualidade da musculatura esquelética (HEYMSFIELD et al., 2015).

Para avaliação do desempenho físico, o consenso recomenda utilizar os seguintes testes: teste de velocidade de marcha, *Short Physical Performance Battery* (SPPB), *Timed Up and Go Test* (TUG) e o teste de caminhada de 400 metros (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Tendo em vista que o teste de velocidade de marcha é rápido, seguro e capaz de prever resultados adversos relacionados à sarcopenia como, incapacidade, comprometimento cognitivo, necessidade de institucionalização, quedas e morte (ABELLAN et al., 2009; PEEL et al., 2013; STUDENSKI et al., 2011; GURALNIK et al., 2000), o EWGSOP2 o indica para avaliar o desempenho físico (CESARI et al., 2009).

Para ser implementado tanto na prática clínica quanto na pesquisa, o consenso (EWGSOP2) atualizou e recomenda o uso de seu algoritmo de identificação, diagnóstico e gravidade da sarcopenia (Figura 1) (CRUZ-JENTOFT et al., 2019), visando a sistemática e consistente identificação de pessoas com sarcopenia ou em risco de sarcopenia.

Figura 1. Algoritmo EWGSOP2 para identificação, diagnóstico e caracterização da severidade de sarcopenia



DEXA= densitometria de dupla energia por raios x; BIA= bioimpedância elétrica; TC= Tomografia computadorizada; RM= ressonância magnética; SPPB= *Short Physical Performance Battery*; TUG = *Timed up and go*. Fonte: CRUZ-JENTOFT et al., 2019.

O consenso (EWGSOP2) também recomenda pontos de corte simples e específicos para testes e medidas que identificam e caracterizam a sarcopenia (Quadro 2).

Quadro 2. Pontos de corte de sarcopenia EWGSOP2

Teste	Pontos de corte para homens	Pontos de corte para mulheres	Referências
Ponto de corte para baixa força muscular			
Força de preensão	<27 kg	<16 kg	Dodds (2014)
Teste de sentar e levantar	>15 s para cinco subidas		Cesari (2009)
Pontos de corte para baixa quantidade muscular			
MMEA	<20 kg	<15 kg	Studenski (2014)
MMEA/altura ²	<7,0 kg/m ²	<5,5 kg/m ²	Gould (2014)
Pontos de corte para baixo desempenho físico			
Velocidade de marcha		≤0,8 m/s	Cruz-Jentoft (2010)
SPPB		≤8 pontos	Pavasini (2016)
TUG		≥20 s	Bischoff (2003)
Teste de caminhada de 400 metros	Não conclusão ou ≥6 minutos para concluir		Newman (2006)

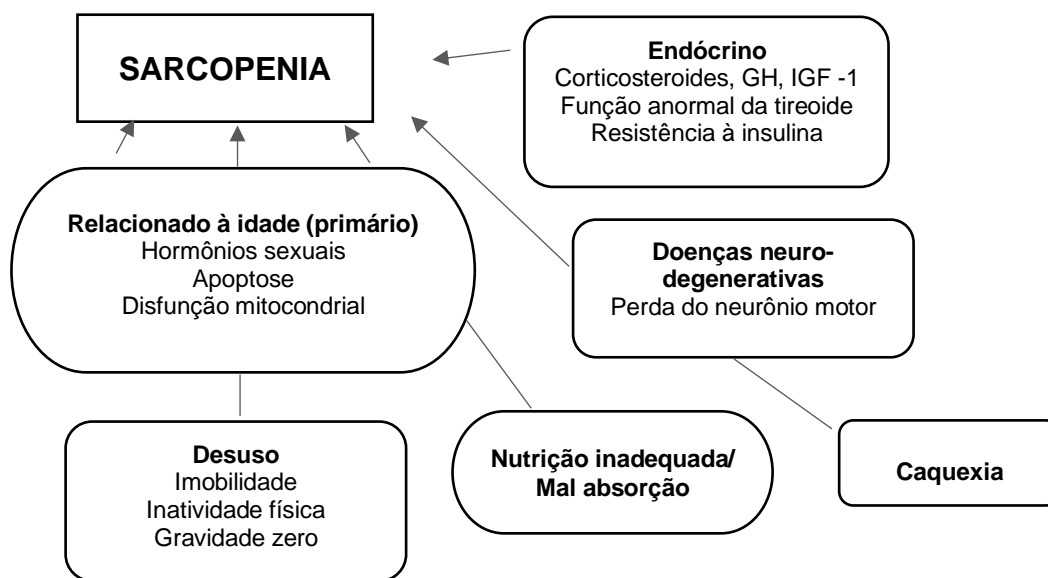
kg = quilograma; s = segundos; kg/m² = quilograma dividido por metro quadrado; m/s = metros por segundo; MMEA = massa muscular esquelética apendicular; SPPB = *Short Physical Performance Battery*; TUG = *Timed up and go*. Fonte: CRUZ-JENTOFT et al., 2019.

2.1.2 Biomarcadores no diagnóstico de sarcopenia

Novas ferramentas e testes alternativos para avaliação da sarcopenia estão sendo sugeridos. Muitos desses métodos ainda estão sendo testados quanto à sua validade, confiabilidade e acurácia, sendo importante para a prática clínica que os métodos sejam custo efetivo e reprodutível. Considerando esses aspectos, o desenvolvimento e a validação de um único biomarcador poderia ser uma maneira fácil e economicamente viável de diagnosticar e monitorar indivíduos com sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). No entanto, devido à complexa fisiopatologia da sarcopenia, é improvável que um único biomarcador seja capaz de identificar essa condição (TOSATO et al., 2017).

O principal problema no diagnóstico da sarcopenia é sua origem multifatorial (LAURETANI et al., 2014; SANTILLI et al., 2014). Existem vários mecanismos que podem contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia (Figura 2), como alterações endócrinas, doenças neurodegenerativas, fatores relacionados ao envelhecimento, inatividade, má alimentação e caquexia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; LANDI et al., 2013; MORLEY; MALMSTROM, 2014; ROLLAND et al., 2008).

Figura 2. Mecanismos que contribuem no desenvolvimento da sarcopenia.

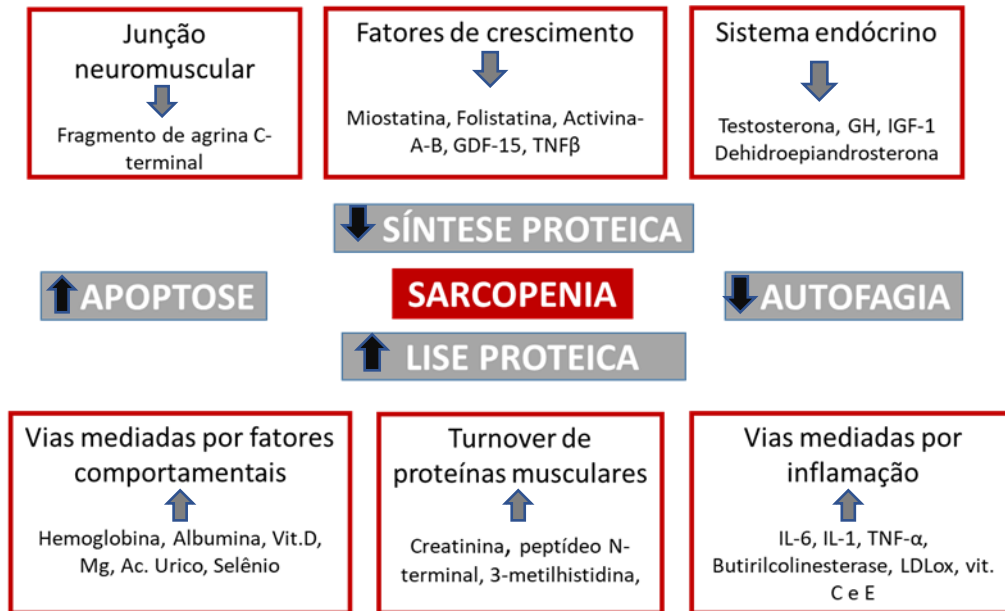


Fonte: Cruz-Jentoft et al., 2010.

Nesse contexto, a sarcopenia não inclui apenas a perda de tecido muscular e a disfunção contrátil, mas também anormalidades endócrinas e metabólicas, com interações estreitas com a inflamação sistêmica de baixo grau (BEYER et al., 2012; ILICH et al., 2014). Assim, o músculo não é mais visto como um simples motor contrátil, mas como um cruzamento de redes mais complexas, que envolve uma redução da síntese e regeneração de proteínas, com um aumento da apoptose e lise proteica (CURCIO et al., 2016) (Figura 3). Portanto, biomarcadores específicos relacionados a diferentes rotas fisiopatológicas, tais como a junção neuro-muscular, fatores de crescimento, sistema endócrino, turnover proteico, rotas comportamentais e inflamatórias poderiam constar da avaliação clínica e auxiliar na detecção de

indivíduos afetados ou em risco de sarcopenia, tendo em vista o seguimento dos pacientes e a efetividade do tratamento (CURCIO et al., 2016).

Figura 3. Mecanismos da fisiopatologia da sarcopenia e biomarcadores relacionados



IGF-1= hormônio de crescimento semelhante à insulina 1; IL-6= Interleucina 6; IL-1= Interleucina 1; GDF-15= fator de diferenciação de crescimento-15; GH= hormônio do crescimento; LDLox= lipoproteína de baixa densidade oxidada; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; TNF- β = fator de necrose tumoral beta. Fonte: Curcio et al., 2016.

2.1.2.1 Biomarcadores humorais

Entre os mecanismos fisiopatológicos investigados, o declínio de vários hormônios humorais envolve especialmente hormônios sexuais como a testosterona e desidroepiandrosterona (DHEA) e hormônios de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (CURCIO et al., 2016).

Os hormônios sexuais são importantes determinantes da composição corporal. A idade é acompanhada por uma redução nos níveis de testosterona livre (VERMEULEN; GOEMAERE; KAUFMAN, 1999; SAAD et al., 2017), diminuindo cerca de 1% ao ano a partir dos 30 anos de idade em homens (SAKUMA; YAMAGUCHI, 2012). Aumentos e redistribuição da massa gorda e redução da massa muscular nesse contexto, atribuem uma relação causal com o declínio nos níveis androgênicos (VERMEULEN; GOEMAERE; KAUFMAN, 1999). Baixo nível de testosterona livre

parece ser importante preditor de risco de perda de musculo apendicular (YUKI et al., 2015), dado seu papel no aumento da síntese proteica muscular (SAKUMA; YAMAGUCHI, 2012). Estudo de revisão sugere que a suplementação de testosterona impacta positivamente na massa muscular e força de preensão (BHASIN et al., 2006).

O hormônio do crescimento (GH) é um peptídeo de cadeia única cuja produção é modulada pelas ações do hormônio liberador de GH (GHRH), que estimula a secreção de GH, e somatostatina, que inibe a secreção de GH. Da mesma forma que a testosterona, os níveis do GH diminuem progressivamente após os 30 anos, a uma taxa de $\pm 1\%$ ao ano, sendo a secreção diária de GH cerca de 5 a 20 vezes menor do que em adultos jovens. O declínio dependente da idade na secreção de GH é secundário a uma diminuição da GHRH e a um aumento da secreção de somatostatina. As ações promotoras de crescimento do GH são mediadas pelo IGF-1 circulante ou produzido localmente (SAKUMA; YAMAGUCHI, 2012). O IGF-1 é considerado um hormônio anabólico potente, conhecido por estimular o crescimento e a regeneração muscular. Foi demonstrado que a administração sistêmica de IGF-1 aumenta a taxa de recuperação funcional do músculo esquelético após dano (GIOVANNINI et al., 2008).

2.1.2.2 Biomarcadores inflamatórios

Outros mecanismos envolvidos na patogênese da sarcopenia são as vias mediadas pela inflamação. É conhecido que o tecido adiposo, cuja porcentagem relativa frequentemente aumenta em associação com sarcopenia, secreta um grande número de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-6, IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), todas relacionadas com os processos de envelhecimento e, conseqüentemente, com a sarcopenia (VISSER et al., 2002). Em um estudo longitudinal de envelhecimento, demonstrou-se que níveis mais elevados de IL-6 e proteína C-reativa (PCR) aumentou o risco de perda de força muscular (SCHAAP et al., 2006). O TNF- α e seus receptores solúveis também foram associados a declínios na massa muscular e força ao longo de cinco anos de acompanhamento em uma amostra de mais de 2000 idosos participantes do Estudo *Health, Aging and Body Composition* (Health ABC) (SCHAAP et al., 2009).

Os mecanismos pelos quais a inflamação afeta a fisiologia muscular são múltiplos. O TNF- α induz a apoptose dos mionúcleos (DIRKS; LEEUWENBURGH,

2006), enquanto o fator de transcrição NF-kappaB estimula a proteólise e inibe a transcrição de genes que codificam a cadeia pesada da miosina (TISDALE, 2000). É conhecido que citocinas pró-inflamatórias contribuem para a perda de massa muscular, estimulando o catabolismo de proteínas por meio da ativação da via ubiquitinaproteassoma, e suprimindo a síntese muscular (BANO et al., 2017; BEKFANI et al, 2016; FULSTER et al, 2013). Portanto, essas citocinas desempenham um papel fundamental na determinação da sarcopenia por efeito prejudicial direto sobre o músculo esquelético, desenvolvendo menor desempenho físico e força muscular em idosos e, conseqüentemente, incapacidade (FERRUCCI et al., 1999; CESARI et al., 2004; PENNINX et al., 2004).

A IL-6, uma citocina pró-inflamatória bem conhecida, foi uma das primeiras “miocinas” a serem identificadas. Ela é secretada pelas fibras musculares tipo 1 e 2 *in vitro*, enquanto as concentrações plasmáticas de IL-6 após o exercício são maiores do que em condições de repouso (PEDERSEN; HOJMAN, 2012). Altos níveis de IL-6 podem ser paradoxalmente associados a uma redução dos efeitos anti-inflamatórios de citocinas como a IL-10 (MICHAUD et al., 2013). Isso enfatiza a complexidade do chamado processo de "inflamação associada à idade". Também foi demonstrado que pacientes que sofrem de obesidade e diabetes que desenvolvem obesidade sarcopênica na terceira idade, apresentam níveis persistentes e marcadamente elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 (SELL; HABICH; ECKEL, 2012), demonstrando uma correlação sutil entre fenômenos endócrinos e metabólicos e inflamação relacionada à idade.

Além disso, foi demonstrado que citocinas inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 são capazes de bloquear a diferenciação de mioblastos apenas na presença de uma regulação positiva da activina (TRENDELENBURG et al., 2012). O eixo da atividade sinérgica da citocina inflamatória foi confirmado em modelos de sarcopenia relacionada à idade. A hipótese da existência de um eixo das vias citocina/ativina sugere um novo cenário interessante sobre os mecanismos pelos quais as citocinas inflamatórias influenciam o músculo esquelético e oferece uma explicação convincente do papel fisiológico dessa via na diminuição da homeostase muscular observada na sarcopenia (CURCIO et al., 2012).

Já uma recente revisão sistemática da literatura e metanálise com objetivos de analisar a associação entre parâmetros inflamatórios e sarcopenia, embora não tenha evidenciado níveis de IL-6 e TNF- α diferenciados em pacientes sarcopênicos

comparativamente a controles, concluiu que a sarcopenia parece estar associada a elevados níveis séricos de PCR. O estudo mostrou que pacientes com sarcopenia apresentam valores significativamente maiores de PCR comparado aos controles (BANO et al., 2017).

A etiologia multifatorial da sarcopenia e vias fisiopatológicas comuns entre a mesma e doenças crônicas como o câncer, doença reumática, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica ou IC (COHEN et al., 2015), possivelmente impactam no compartilhamento ou potencialização de parâmetros humorais e inflamatórios, o que, por sua vez, poderia refletir sobre níveis séricos dos referidos biomarcadores.

2.2 Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome clínica, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a suprir as demandas metabólicas dos tecidos ou consegue realizá-lo somente com elevadas pressões de enchimento (Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca et al, 2018). Ela é caracterizada por sintomas típicos como dispneia e fadiga que podem ser acompanhados por sinais como pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e edema periférico, causados por uma anormalidade estrutural e/ou funcional cardíaca, resultando na redução do débito cardíaco e/ou pressão intracardíaca elevada em repouso ou durante o esforço (PONIKOWSKI et al., 2016).

Mundialmente, a IC afeta mais de 23 milhões de pessoas (MOZAFFARIAN et al., 2016), atingindo cerca de 2% da população de países desenvolvidos (PONIKOWSKI et al., 2016; EDELMANN et al., 2015), sendo uma condição altamente prevalente entre os idosos (COLLAMATI et al., 2016). Nos últimos 4 anos, os indivíduos com IC aumentaram em quase meio milhão, afetando atualmente 6,2 milhões de americanos, com uma estimativa de mais de 8 milhões para serem diagnosticados com IC até 2030 (BENJAMIM et al., 2019). A prevalência em ascensão se deve principalmente ao envelhecimento populacional e ao aumento da expectativa de vida, uma vez que a IC acomete predominantemente indivíduos com faixas etárias mais elevadas (SHAFIE et al., 2017; HEIDENREICH et al., 2013).

A IC, via final comum da maioria das cardiopatias, tem sido apontada como um importante problema de saúde pública global e uma epidemia crescente, devido aos

altos índices de mortalidade e morbidade (SOUSA et al., 2017), o que leva a uma enorme carga socioeconômica (MOZAFFARIAN et al., 2016). Dados dos Estados Unidos e da Europa mostram que a IC é a causa mais comum de hospitalização, representando 1 a 2% de todas hospitalizações e é o diagnóstico primário em aproximadamente um milhão de internações (BLECKER et al., 2013; CHEN et al., 2011; LLOYD-JONES et al., 2009). No Brasil, segundo os registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS) no ano de 2017 houve 27.461 óbitos e 208.111 internações decorrentes da IC, sendo uma das principais causas de hospitalização dentre as doenças cardiovasculares (Ministério da Saúde, 2017).

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção, a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA) e o tempo e progressão da doença (Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca et al., 2018). A classificação funcional da IC proposta pela NYHA baseia-se no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas em repouso (SCRUTINIO et al., 1994). Ela permite avaliar o paciente clinicamente, auxilia no manejo terapêutico e tem relação com o prognóstico (HAWWA et al., 2017).

A principal terminologia utilizada para definir IC baseia-se na Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49%, recentemente, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi) (PONIKOWSKI et al., 2016; Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca et al., 2018). A distinção dos pacientes de acordo com a FEVE é importante devido às suas diferentes etiologias, comorbidades associadas e à resposta à terapia medicamentosa (BUTLER et al., 2014; Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca et al., 2018).

A etiologia da IC pode variar entre as regiões do mundo. A definição da causa é uma etapa fundamental da avaliação dos pacientes com IC, pois contribui para avaliação do prognóstico e escolha do tratamento. A Sociedade Brasileira de Cardiologia cita como principais etiologias da IC: isquêmica, hipertensiva, chagásica, valvar, cardiomiopatias, congênitas, cardiotoxicidade, alcoólica, doenças extracardíaca, taquicardiomiopatia, miocardites e periparto (Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca et al., 2018).

A fisiopatologia da IC é decorrente da ativação de mecanismos compensatórios, que incluem o mecanismo de Frank-Starling, ativação neuro-hormonal (LEE; TRACKS, 2008) e remodelamento ventricular, que visam a manutenção do débito cardíaco e subsequente perfusão tecidual adequada (KEMP; CONTE, 2012). As alterações neuro-hormonais mais importantes consistem em aumento do tônus simpático, atenuação do tônus vagal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberação de hormônios antidiuréticos (KEMP; CONTE, 2012) e aumento de citocinas inflamatórias (CHEN et al., 2008). O estresse hemodinâmico crônico leva a um remodelamento ventricular que resulta, principalmente, na hipertrofia e dilatação ventricular miocárdica. Embora inicialmente benéficos, os efeitos a longo prazo desses mecanismos acabam agravando a IC (KEMP; CONTE, 2012).

A partir da diminuição do débito cardíaco e da fração de ejeção, a IC pode causar baixa tolerância aos exercícios, o que leva o sujeito a inatividade física, ocasionando atrofia muscular que está associada à fadiga e ao declínio na força muscular (BELARDINELLI et al., 2006; WISE, 2007; CLARK, 2005). Estima-se que 60% dos pacientes com IC sofrem de fraqueza muscular e fadiga causadas pela atrofia muscular (NARUMI et al., 2015).

2.2.1 Sarcopenia na insuficiência cardíaca

O papel da composição corporal no desenvolvimento e progressão da IC tem recebido grande atenção. Nos estágios mais avançados da IC, geralmente é observada uma perda da massa muscular esquelética, que contribui para redução da capacidade de exercício, diminuição da força muscular e pior qualidade de vida (KATO, 2013; BEKFANI et al., 2016).

Embora a idade seja um fator de risco para sarcopenia, ela é comumente observada em estágios avançados da IC e pode estar intimamente correlacionada com a sua ocorrência (SUZUKI et al., 2018; YIN et al., 2019). A sarcopenia tem recebido uma atenção crescente nesses pacientes nos últimos anos (BOUREAU, 2019), sendo identificada pela primeira vez como co-morbidade na IC em 2013 (FULSTER et al., 2013). Contudo, as diretrizes da *European Society of Cardiology*, começaram a mencioná-la como co-morbidade relevante somente em 2016 (VON HAEHLING, 2018).

O estudo SICA-HF (*Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure*) avaliou sarcopenia em uma coorte de 200 pacientes ambulatoriais com IC, incluindo pacientes com fração de ejeção reduzida e fração de ejeção preservada. A prevalência de sarcopenia encontrada foi de 19,5% e foi associada a uma força de preensão significativamente menor, velocidade de marcha mais baixa e menor distância do teste de caminhada de 6 minutos, bem como menor FEVE e menor pico de consumo de oxigênio. Mesmo após ajustes para parâmetros clinicamente relevantes da IC, a sarcopenia permaneceu sendo um preditor independente de menor capacidade de exercício (FULSTER et al., 2013).

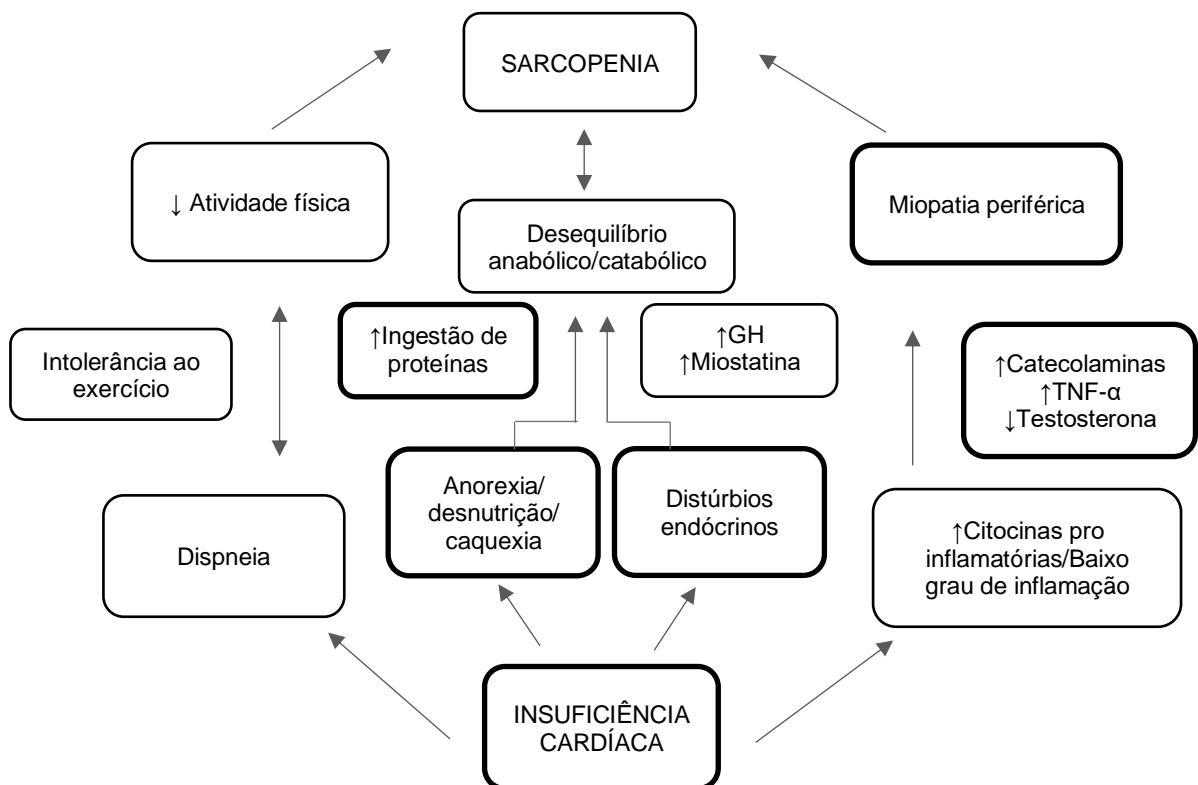
Um estudo subsequente restrito a pacientes com IC com fração de ejeção preservada encontrou uma prevalência de sarcopenia semelhante, de 19,7% e também foi associada a pior capacidade de exercício bem como pior qualidade de vida (BEKFANI et al., 2016). A importância clínica da sarcopenia foi reconhecida em relação a gravidade da doença (NARUMI et al., 2015; BEKFANI et al., 2016), podendo ambas as condições interagir entre si e, conseqüentemente, contribuir para a redução da capacidade de exercício e para desfechos clínicos e cardiovasculares adversos (FULSTER et al., 2013; OKAMURA et al., 2019), tais como mortalidade em três anos, maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas, aumento de re-internações hospitalares relacionadas à IC, além de perda da autonomia (BOUREAU, 2019; LOPEZ et al., 2019) e redução da qualidade de vida (YIN et al., 2019; ANKER et al., 2014). Desta forma, a sarcopenia parece estar associada a um prognóstico desfavorável nesses pacientes (YIN et al., 2019; ANKER et al., 2014).

Estudos evidenciam que, em pacientes com ICC, a perda da massa muscular, especialmente da perna, mostrou ser um risco independente de doença cardíaca e morte prematura (HEITMANN; FEDERIKSEN, 2009) e também está intimamente relacionada ao declínio da atividade física (LONCAR et al., 2013). A redução da força de preensão palmar também se mostrou associada ao aumento da mortalidade nestes pacientes (CHUNG et al., 2014; IZAWA et al. 2009), apontando a força muscular como um preditor independente de sobrevida (HULSMANN et al., 2004). Além disso, a ICC pode agravar os resultados adversos associados à sarcopenia, incluindo quedas, osteoporose, fragilidade, caquexia, hospitalização e mortalidade (YIN et al., 2019).

Embora a fisiopatologia da sarcopenia no contexto da IC ainda não esteja bem clara (VON HAEHLING, 2018), sabe-se que a sua etiologia é multifatorial (YIN et al., 2019). A coexistência frequente de sarcopenia e IC é provavelmente o resultado de

suas vias fisiopatológicas em comum envolvendo a alteração da ingestão e absorção de nutrientes, processos inflamatórios, alterações hormonais, distúrbios metabólicos e autonômicos e estilos de vida não saudáveis (Figura 4) (SAITOH et al., 2018; COLLAMATI et al., 2016). Estes processos combinados resultam em anormalidades ultra-estruturais dos músculos, alterações na estrutura e função mitocondrial, aumento do estresse oxidativo e uma mudança na distribuição das fibras musculares, levando a uma redução da capacidade de exercício (COLLAMATI et al., 2016). A nível muscular, alterações do sistema de proteassoma da ubiquitina, sinalização da miostatina e apoptose foram descritas tanto na sarcopenia quanto na ICC e podem desempenhar um papel na perda de massa e função muscular (COLLAMATI et al., 2016).

Figura 4. Interação e vias fisiopatológicas comuns entre sarcopenia e IC.



Fonte: Collamati et al., 2016.

A inatividade física é uma das causas mais relevantes da sarcopenia, que, por sua vez, resulta em uma maior redução dos níveis de atividade física, perda de massa e força muscular (ROLLAND et al., 2008). A inatividade física que ocorre com o envelhecimento e a IC contribui para o desenvolvimento da sarcopenia (VON HAEHLING, 2015; VON HAEHLING et al., 2017; BATSIS et al., 2014). Além disso, a

inatividade física e repouso prolongado devido a doença ou hospitalização também resultam em uma perda muscular acelerada e redução da capacidade funcional (SAITOH et al., 2018; YIN et al., 2019). A inflamação também pode estar associada à inatividade física (YIN et al., 2019). Os níveis de fatores inflamatórios são significativamente elevados em pacientes idosos em repouso prolongado no leito, sugerindo que um status inflamatório mais alto pode ser um fator importante para o catabolismo muscular após inatividade física (DRUMMOND et al., 2013).

Pacientes com ICC frequentemente apresentam graus crônicos de baixo nível de inflamação sistêmica, o que pode exercer efeito sustentado no músculo esquelético (SCHAAP et al., 2009). Elevados níveis de marcadores inflamatórios como TNF- α , PCR e IL-6 estão relacionados com o declínio da massa muscular e força, o que sugere que a inflamação, que também está envolvida na patogênese da sarcopenia, representa um ponto de ligação fundamental entre essas duas condições (COLLAMATI et al., 2016).

No que se refere ao TNF- α , entre as possíveis causas da sua elevação na IC crônica está a hipótese da endotoxina, que sugere que o edema da parede intestinal, uma condição comum na IC crônica, poderia alterar a permeabilidade intestinal ao lipopolissacarídeo do tipo endotoxina (LPS), um potente estimulador inflamatório e indutor da ativação de monócitos (JANKOWSKA et al., 2005). Por fim, mesmo que a produção de TNF- α seja controlada principalmente por células mononucleares, sua superexpressão também é sustentada pelas catecolaminas, cujas concentrações estão geralmente elevadas em pacientes com IC crônica como resposta à lesão do miocárdio e hipóxia do tecido periférico (MATSUMORI et al., 1994).

Como descrito no item relativo aos biomarcadores (item 2.1.2), um declínio dos hormônios anabólicos parece estar relacionado à sarcopenia. Sabe-se que o IGF-1 desempenha um papel importante no crescimento muscular. De fato, as diminuições relacionadas à idade nos níveis de GH e do IGF-1 estão ligadas à sarcopenia e ao desempenho físico (ONDER et al., 2006). Em pacientes com IC crônica, a expressão de IGF-1 no músculo é consideravelmente reduzida diante dos níveis séricos normais de IGF-1, possivelmente estando relacionado a sarcopenia em pacientes com IC (BACURAU et al., 2016).

Da mesma forma, a deficiência de testosterona, que tem sido investigada como um possível fator envolvido na sarcopenia, é frequentemente observada em pacientes com IC crônica (JOSIAK et al., 2014) e está associada a perda de massa muscular e

capacidade funcional prejudicada (JANKOWSKA et al., 2006; STORER et al., 2003). Além disso, acredita-se que baixos níveis de testosterona contribuam para a progressão da disfunção cardíaca através da resistência vascular periférica alterada, aumento da sobrecarga cardíaca e diminuição do débito cardíaco (KONTOLEON et al., 2003). Em estudo envolvendo 70 homens com IC crônica estável que foram aleatoriamente escolhidos para receber injeções intramusculares de testosterona a cada 6 semanas ou placebo, observou-se que, no grupo intervenção, o consumo máximo de oxigênio a distância da caminhada e o peso corporal melhoraram significativamente após 12 semanas de tratamento (CAMINITI et al., 2009). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo que testou o efeito dos adesivos transdérmicos de testosterona versus placebo em mulheres mais velhas com IC crônica (IELLAMO et al., 2010).

Devido ao fato da sarcopenia estar associada a diminuição da capacidade funcional, má qualidade de vida e apresentar um prognóstico desfavorável em pacientes com IC, sua avaliação pode ser útil para estratificação de risco em pacientes com esta patologia. A inclusão da avaliação da sarcopenia na rotina clínica assim como sua detecção precoce, é crucial no manejo desses pacientes, pois a perda muscular nessa população é mais acelerada e acentuada, principalmente nos idosos.

Embora alguns biomarcadores sejam usados na prática clínica para detectar sarcopenia, sua fisiopatologia é considerada multifatorial e ainda não é clara nos pacientes com IC. Há complexas interações entre fatores como alterações da junção neuromuscular, sistema endócrino, fatores de crescimento, inflamação e turnover proteico que podem ocasionar a degradação muscular. Assim, estudos envolvendo a identificação e associação de biomarcadores com a sarcopenia nessa população, poderão contribuir para ampliação das possibilidades de uma avaliação mais criteriosa nesses pacientes, para além da caracterização de mecanismos fisiopatológicos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e humorais e sarcopenia em pacientes idosos com IC.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar os níveis de marcadores inflamatórios (PCR-US, IL-6, TNF- α) e humorais, (IGF-1 e testosterona) em pacientes idosos com IC, com e sem sarcopenia.
- Avaliar a prevalência de risco de sarcopenia através do Questionário SARC-F, provável sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave segundo os critérios do EWGSOP2.
- Verificar a associação entre sarcopenia e qualidade de vida, nível de atividade física e capacidade funcional em pacientes idosos com IC.

REFERÊNCIAS

- ABELLAN VAN KAN G., et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in communitydwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. **J Nutr Health Aging**, v. 13, p. 881-9, 2009.
- BACURAU A.V., et al. Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice. **Int J Cardiol**, v. 214, p. 137-47, 2016.
- BAHAT, G.; ILHAN, B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. **Eur Geriatr Med**, v. 7, n. 3, p. 200-223, 2016.
- BANO G., et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 96, p. 10-15, 2017.
- BATSISS J.A., et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Eur J Clin Nutr**, v. 68, p. 1001–1007, 2014.
- BEAUDART C., et al. Validation of the SarQoL(R), a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 8, p. 238-44, 2017.
- BEAUDART C., et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. **BMC Geriatr**, v. 16, p. 170, 2016.
- BEKFANI T., et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. **Int J Cardiol**, v. 222, p. 41-46, 2016.
- BELLARDINELLI R., et al. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 5, p. 818-25, 2006.
- BENJAMIN E.J, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.139, n. 10, p. 56-66, 2019.
- BERRY C., MURDOCH D.R, MCMURRAY J.J. Economics of chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 3, p. 283–291, 2001.
- BEYER I., et al. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 15, p. 12–2, 2012.
- BHASIN S., et al. Drug insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, v. 2, p. 146–159, 2006.

BISCHOFF H.A., et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. **Age Ageing**, v. 32, p. 315-20, 2003.

BLECKER S., et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. **J Am Coll Cardiol**, v. 61, p. 1259–1267, 2013.

BOUREAU A.S., de DECKER L. Heart failure and sarcopenia. **Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil**, v. 17, n. 2, p. 121-122, 2019.

BRASIL, DATASUS. Informações de Saúde. Mortalidade Geral, 2017. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/datasusphp>.

BUTLER J., et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. **JACC Heart Fail**, v. 2, p. 97-112, 2014.

CALVANI, R. et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. **Aging Clin Exp Res**, v. 29, n. 1, p. 29-34, 2017.

CAMINITI G., et al. Effect of longacting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, p. 919–927, 2009.

CARBONE, S. et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. **Curr Probl Cardiol**, v. 28, p.100417, 2019.

CAWTHON P.M., et al. Clinical definitions of sarcopenia and risk of hospitalization in community-dwelling older men: the osteoporotic fractures in men study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 72, p. 1383-89, 2017.

CESARI M., et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse healthrelated events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 57, p. 251-9, 2009.

CESARI M., et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InChianti study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, p. 242–248, 2004.

CHEN D., et al. Cytokines and acute heart failure. **Crit Care Med**, v. 36, p. 9-16, 2008.

CHEN J., et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. **JAMA**, v. 306, p. 1669–1678, 2011.

CHUNG, C.J. et al. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement, **J Card Fail**, v. 20, p. 310–315, 2014.

CLARK, A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure. **Heart**, v. 92, n. 1, p. 12-6. 2006.

COHEN, S.; NATHAN, J.A.; GOLDBERG, A.L. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. **Nat Rev Drug Discov**, v. 14, n. 1, p. 58-74, 2015.

COLLAMATI A., et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. **J Geriatr Cardiol**, v. 13, p. 615-624, 2016.

CRUZ-JENTOFT A.J., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, 2010.

CRUZ-JENTOFT A.J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CURCIO F., et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. **Exp Gerontol**, v. 85, p. 1-8, 2016.

DE BUYSER S.L., et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. **Age Ageing**, v. 45, p. 602-8, 2016.

de Insuficiência CCDD, Colaboradores C, Colafranceschi, AS. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

DIRKS A.J., LEEUWENBURGH C. Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. **J Nutr Biochem**, v. 17, p. 501–508, 2006.

DODDS R.M. et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. **PLoS One**, v. 9, e113637, 2014.

DOS SANTOS L., et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 8, p. 245-50, 2017.

DRUMMOND, M.J. et al. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 305, n. 3, p. R216-23, 2013.

EDELMANN F. Facts and numbers on epidemiology and pharmacological treatment of heart failure with preserved ejection fraction. **ESC Heart Fail**, v. 2, p. 41–45, 2015.

EVANS W.J. What is sarcopenia? **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 50, p. 5-8, 1995.

FERRUCCI L., et al. Inflammation, a novel risk factor for disability in older persons. **J Am Geriatr Soc**, v. 47, p. 639–646, 1999.

FESS, E.E. Grip strength. In: Casanova JS. Clinical Assessment Recommendations. 2 ed. Chicago. **American Society of Hand Therapists**, p. 41-45, 1992.

FIELDING R.A., et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**, v. 12, n. 4, p. 249-256, 2011.

FRONTERA W.R., et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. **J Appl Physiol** (1985), V. 88, p. 1321–1326, 2000.

FULSTER, S. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **Eur Heart J**. v. 34, p. 512–9, 2013.

GIOVANNINI S., et al. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. **Mech Ageing Dev**, v. 129, n. 10, p. 593–601, 2008.

GO A.S., et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 6–245, 2013.

GONZALEZ M.C., HEYMSFIELD S.B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 8, p. 187-89, 2017.

GOODPASTER B.H., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, p. 1059-1064, 2006.

GOULD H., et al. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. **Calcif Tissue Int**, v. 94, p. 363-72, 2014.

GRIMM, A. et al. Evaluation of 2-point, 3-point, and 6-point Dixon magnetic resonance imaging with flexible echo timing for muscle fat quantification. **Eur J Radiol**, v. 103, p. 57-64, 2018.

GURALNIK J.M., et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 55, p. M221-31, 2000.

HAMAGUCHI, Y. et al. Impact of Skeletal Muscle Mass Index, Intramuscular Adipose Tissue Content, and Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Area Ratio on Early Mortality of Living Donor Liver Transplantation. **Transplantation**, v. 101, n. 3, p. 565-574, 2017.

HAWWA N., et al. Comparison between the Kansas city cardiomyopathy questionnaire and New York Heart Association in assessing functional capacity and clinical outcomes. **J Card Fail**, v. 23, n. 4, p. 280-5, 2017.

HEIDENREICH P.A., et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on

Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. **Circ Heart Fail**, v. 6, n. 3, p. 606-19, 2013.

HEITMANN B.L., FREDERIKSEN P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. **BMJ**, v. 339, b3292, 2009.

HEYMSFIELD S.B., et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. **Proc Nutr Soc**, v. 74, p. 355-66, 2015.

HULSMANN M., et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure, **Eur J Heart Fail**, v. 6, p. 101–107, 2004.

IBRAHIM K., et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. **Pilot Feasibility Stud**, v. 2, p. 27, 2016.

IELLAMO F., et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, p. 1310–1316, 2010.

ILICH J.Z., et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. **Ageing Res Rev**, v. 15, p. 51–60, 2014.

ISHII S., Tanaka T, Shibasaki K et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. **Geriatr Gerontol Int**, v. 14, Suppl 1, p. 93–101, 2014.

IZAWA K.P., et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure, **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 16, p. 21–27, 2009.

JANKOWSKA E.A., et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. **Circulation**, v. 114: p. 1829–1837, 2006.

JANKOWSKA E.A., et al. Activation of the NF-kappaB system in peripheral blood leukocytes from patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 7, p. 984–990, 2005.

JANSSEN, I. et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol**, v. 89, p. 465–71, 2000.

JOSIAK, K. et al. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 5, p. 287-96, 2014.

KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenia: The search for emerging biomarkers. **Ageing Res Rev**, v. 22, p. 58-71, 2015.

KAN, G.A. Epidemiology and consequences of sarcopenia. **J Nutr Health Aging**, v. 13, n. 8, p. 708-712, 2009.

KATO, A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. **Future Cardiol**, v. 9, n. 6. p. 767–770, 2013.

KEMP C.D., CONTE J.V. Review Article The pathophysiology of heart failure. **Cardiovasc Pathol**, v. 21, n. 5, p. 365-371, 2012.

KIM T.N., CHOI K.M. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. **J Bone Metab**, v. 20, p. 1-10, 2013.

KONTOLEON, P.E. et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. **Int J Cardiol**. v. 87, p. 179–183, 2003.

KYLE, U.G. et al. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). **Clin Nutr**, v. 22, p. 537-43, 2003.

LANDI F., et al. Sarcopenia: an overview on current definitions, diagnosis and treatment. **Curr Protein Pept Sci**, v. 19, p. 633–8, 2018.

LANDI, F. et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. **Age Ageing**, v. 42, n. 2, p. 203–209, 2013.

LANDI, F. et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. **Clin Nutr**, v. 33, p. 539-44, 2014.

LAURETANI, F. et al. Identification and treatment of older persons with sarcopenia. **Aging Male**, v. 17, p. 199–204, 2014.

LEE, C.S.; TKACS, N.C. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. **AACN Adv Crit Care**, v. 19, p. 364-85, 2008.

LEONG D.P., et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. **Lancet**, v. 386, p. 266-73, 2015.

LLOYD-JONES D., et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 119, p. e21–e181, 2009.

LONCAR G., et al. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. **Int J Cardiol**, v. 162, p. 77-85, 2013.

LOPEZ P.D., et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. **Cardiology**, v. 142, n. 1, p. 28-36, 2019.

MALMSTROM T.K. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 7, n. 1, p. 28-36, 2016.

MATSUMORI A., et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. **Br Heart J**, v. 72, p. 561–566, 1994.

MATTAR J.A. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz*, v. 4, n. 4, p. 493-503, 1996.

MCGREGOR R.A., CAMERON-SMITH D., POPPITT S.D. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. **Longev Healthspan**, V. 3, p. 9, 2014.

MICHAUD M., et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, p. 877–882, 2013.

MORLEY J.E., et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. **J Am Med Dir Assoc**, v. 12, p. 403-9, 2011.

MORLEY J.E., ANKER S.D., VON HAEHLING S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology- update 2014. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 5, n. 4, p. 253–259, 2014.

MORLEY J.E. et al. Frailty, Sarcopenia and Diabetes. **J Am Med Dir Assoc**, v. 15, n. 12, p. 843-859, 2014.

MORLEY J.E. Sarcopenia in the elderly. **Fam Pract**, Suppl 1, p. 44–48, 2012.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 38-360, 2016.

NARUMI, T. et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. **Eur J Intern Med**, v. 26, n. 2, p. 118–22, 2015.

NEWMAN A.B., et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. **JAMA**, v. 295, p. 2018-26, 2006.

OKAMURA H., et al. The impact of preoperative sarcopenia, defined based on psoas muscle area, on long-term outcomes of heart valve surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 18, p. 32032-4, 2018.

ONDER G., et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iSIRENTE study. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 291, p. E829–E834, 2006.

ONOUE Y., et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure. **Int J Cardiol**, v. 215, p. 301-6, 2016.

PAVASINI R., et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. **BMC Med**, v. 14, p. 215, 2016.

PEDERSEN, L., HOJMAN, P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. **Adipocyte**, v. 1, p. 164–167, 2012.

PEEL, N.M., KUYS, S.S., KLEIN, K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 68, p. 39-46, 2013.

PENNINX B.W.J.H., et al. Anemia is associated with decreased physical performance and muscle strength in the elderly. **J Am Geriatr Soc**, v. 52, p. 719–724, 2004.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur Heart J**, p.128, 2016.

ROLLAND, Y. et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. **J Nutr Health Aging**, v.12, n.7, p.433-450, 2008.

ROSENBERG I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **J Nutr**, v. 127, p.990S–91S, 1997.

SAAD F., et al. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. **Gerontology**, v. 63, n. 2, p. 144-156, 2017.

SAITOH, M. et al. Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 16, n. 2, p. 133-142, 2018.

SAKUMA, K.; YAMAGUCHI A. Sarcopenia and age-related endocrine function. **Int. J Endocrinol**, v. 2012, 127362, 2012.

SANTILLI, V., et al. Clinical definition of sarcopenia. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 11, p. 177–180, 2014.

SCHAAP, L.A., et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, p. 1183-1189, 2009.

SCHAAP, L.A., et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. **Am J Med**, v. 119, n. 6, p.526.e9-17, 2006.

SCHAAP, L.A., et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.73, p. 1199-204, 2018.

SCRUTINIO, D. et al. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, twodimensional echocardiography and Holter monitoring. **Eur Heart J**, v. 15, n.8, p. 1089-95, 1994.

SELL, H.; HABICH, C.; ECKEL, J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, p. 709–716, 2012.

SHAFIE, A.A.; TAN, Y.P.; NG, C.H. Systematic review of economic burden of heart failure. **Heart Fail Rev**, v. 23, n. 1, p. 131–145, 2017.

SONG, M.Y. et al. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. **Am J Clin Nutr**, v.79, p. 874-880, 2004.

SOUSA, M.M. et al. Associação das condições sociais e clínicas à qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 38, n. 2, p. 658-85, 2017.

SPRINGER, J.; ANKER S.D. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. **ESC Heart Fail**, v.4, p. 492–498, 2017.

STEFFL, M. et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. **Clin Interv Aging**, v. 12, p. 835-45, 2017.

STEWART, S. et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. **Eur J Heart Fail**, v. 4, p. 361–371, 2002.

STORER, T.W. et al. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, p. 1478-85, 2003.

STUDENSKI, S.A et al. Gait speed and survival in older adults. **JAMA**, v. 305, p. 50-8, 2011.

STUDENSKI, S.A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, p. 547-58, 2014.

SUZUKI, T.; PALUS, S.; SPRINGER J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. **ESC Heart Fail**, v. 5, p. 1099–1107, 2018.

TISDALE, M.J. Biomedicine. Protein loss in cancer cachexia. **Science**. v. 289, p. 2293–2294, 2000.

TOSATO, M. et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. **Aging Clin Exp Res**. v. 29, p. 19-27, 2017.

TRENDELENBURG, A.U. et al. TAK-1/p38/nNF_B signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. **Skelet. Muscle**, v.2, n. 3, 2012.

VERMEULEN, A.; GOEMAERE, S.; KAUFMAN, J.M. Testosterone, body composition and aging. **J Endocrinol Invest**, v. 22, 5 supp, p. 110-6. 1999.

VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, M326–M332, 2002.

VOLKERT, D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. **Wien Med Wochenschr**, v. 161, n.17-18, p. 409-15, 2011.

VON HAEHLING, S. et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. **Nat Rev Cardiol**, v.14, n. 6, p. 323-341, 2017.

VON HAEHLING, S.; MORLEY, J.E.; ANKER, S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 1, p. 129–133, 2010.

VON HAEHLING, S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 4, p. 367-77, 2015.

VON HAEHLING, S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature. **ESC Heart Fail**. v. 5, n. 6, p. 1074–1082, 2018.

WISE, F.M. Exercise based cardiac rehabilitation in chronic heart failure. **Aust Fam Physician**, v. 36, p. 1019-24, 2007.

YAMADA, Y. et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. **Int J Environ Res Public Health**, v. 14, 2017.

YANG, M. et al. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 8, p. 251-258, 2017.

YIN, J. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. **Theranostics**, v. 9, n. 14, p. 4019-4029, 2019.

YUKI, A. et al. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. **Geriatr Gerontol Int**, v. 15. n. 3, p. 326-33, 2015.