



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SARCOPENIA: FISIOPATOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS**

Trabalho submetido por  
**Andreia Sofia Rodrigues Manageiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2014**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SARCOPÉNIA: FISIOPATOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS**

Trabalho submetido por  
**Andreia Sofia Rodrigues Manageiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Jorge Fonseca**

**Outubro de 2014**

## **Dedicatória**

---

Dedico este trabalho final aos meus pais cujo apoio incondicional foi fundamental para a conclusão de mais uma etapa.

## **Agradecimentos**

---

Agradeço ao Professor Doutor Jorge Fonseca, pela disponibilidade e dedicação na orientação da minha monografia.

Dr<sup>a</sup> Marta Guevara, e a toda a equipa técnica da Farmácia Avis, em Lisboa, pela disponibilidade, pela simpatia e dedicação com que orientou o meu estágio em farmácia comunitária.

Dr<sup>a</sup> Margarida Pereira, e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santa Cruz, pela disponibilidade e simpática durante o estágio.

Aos meus pais, Maria de Lurdes e Joaquim Manageiro, pelos sacrifícios, pelo apoio e confiança depositada em mim que foi fundamental para o concretizar desta etapa tão importante para mim.

Carolina Rodrigues e Tânia Costa, por terem sempre acreditado em mim e pela força que me transmitiram.

A todos os meus colegas e amigos, que se cruzaram durante o meu percurso académico, pelo companheirismo e pelos bons momentos vividos.

A todos os Professores, Mestres e Doutores que me transmitiram todos os conhecimentos durante todo o meu percurso académico.

## **ESUMO**

Define-se por Sarcopénia a perda progressiva e generalizada de massa, força e função muscular que ocorre durante o envelhecimento. Este termo foi utilizado pela primeira vez por Irwin Rosenberg (1989), para descrever a perda de massa muscular que verificou ocorrer durante o envelhecimento. Desde então, e devido a uma melhoria nos métodos de avaliação da composição corporal, concluiu-se que o termo sarcopénia deveria também englobar a perda de força e função muscular.

As alterações neuromusculares e endócrinas, a disfunção mitocondrial, a apoptose, fatores neurotróficos e inflamatórios assim como um estilo de vida sedentário e carente do ponto de vista nutricional, contribuem para o desenvolvimento desta síndrome geriátrica.

As principais manifestações clínicas da sarcopénia são dificuldade na realização das tarefas do quotidiano, como caminhar, subir um lance de escadas ou o simples ato de se levantar de uma cadeira sem recurso a qualquer tipo de apoio. Apesar da maioria das manifestações clínicas ocorrer a nível funcional, também se verifica um compromisso a nível metabólico. Neste sentido, os idosos com sarcopénia apresentam uma probabilidade acrescida de desenvolver infeções nosocomiais, diabetes tipo II, dislipidémia, hipertensão arterial e osteoporose. O seu diagnóstico é realizado com recurso a métodos de avaliação da massa e da força muscular assim como do desempenho físico.

A nutrição, o tratamento hormonal, a prática de exercício físico e alguns medicamentos como os IECAs, ARAs e anti-inflamatórios previnem a perda de massa e força muscular, sendo por isso utilizados no tratamento da sarcopénia.

### **Palavras-chave:**

Envelhecimento; Composição corporal; Inatividade física; Nutrição

## **ABSTRACT**

Sarcopenia is defined by a generalized and progressive weight loss, muscle strength and function that occur during aging. This term was first used by Irwin Rosenberg (1989), to describe the loss of muscle mass that occurs during aging. Since then, and due to an improvement in the methods of body composition assessment, it was concluded that the term sarcopenia should also include the loss of muscle strength and function.

Neuromuscular and endocrine alterations, mitochondrial dysfunction, apoptosis, neurotrophic factors and inflammatory as well as a sedentary life and poor nutritional point of view, contribute to the development of geriatric syndrome.

The main clinical manifestations of sarcopenia are difficulty in performing everyday tasks such as walking, climbing a flight of stairs or the simple act of getting up from a chair without using any support. Although most clinical manifestations occur at a functional level, also there is a commitment at the metabolic level. In this sense, those with sarcopenia have an increased probability to develop nosocomial infections, type II diabetes, dyslipidemia, hypertension and osteoporosis. The diagnosis is performed using methods of assessing muscle mass and strength as well as physical performance.

The nutrition, hormonal treatment, physical exercise and some medications such as IECAS ARAs, and anti-inflammatories prevent the loss of muscle mass and strength, and is therefore used in the treatment of sarcopenia.

**Keywords:** Aging; Body Composition; Physical Inactivity; Nutrition

**ÍNDICE**

RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
GLOSSÁRIO.....	11
1. INTRODUÇÃO .....	13
2. CONCEITO.....	14
3. EPIDEMIOLOGIA .....	17
4. FISIOPATOLOGIA .....	19
4.1. Alterações neuromusculares .....	19
4.1.1. Alterações na medula espinhal .....	19
4.1.2. Alterações na placa neuromuscular .....	22
4.1.3. Alterações nos nervos periféricos.....	23
4.2. Fatores Neurotróficos .....	23
4.3. Disfunção Mitocondrial .....	24
4.4. Apoptose .....	25
4.5. Alterações endócrinas .....	25
4.5.1. Testosterona.....	26
4.5.2. Estrogénio.....	26
4.5.3. Somatotrofina ou Hormona de Crescimento .....	27
4.5.4. Insulina .....	28
4.6. Fatores inflamatórios .....	28
4.7. Inatividade física.....	29
4.8. Carências Nutricionais .....	30
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	32
5.1. Consequências funcionais.....	32
5.2. Consequências metabólicas .....	33
6. DIAGNÓSTICO.....	35
7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO .....	37
7.1. Avaliação da massa muscular .....	37
7.1.1. Medidas Antropométricas .....	37
7.1.2. Bioimpedância elétrica .....	38

7.1.3.	Absorciometria de raios X de dupla energia .....	38
7.1.4.	Tomografia Computorizada.....	39
7.1.5.	Ressonância magnética.....	40
7.2.	Avaliação da força muscular.....	40
7.2.1.	Força de extensão e flexão do joelho.....	40
7.2.2.	Força de preensão manual .....	41
7.3.	Avaliação do desempenho físico .....	42
7.3.1.	Short Physical Performance Battery.....	42
7.3.2.	Velocidade de marcha habitual.....	43
7.3.3.	Teste get-up-and-go.....	44
7.3.4.	Teste Stair Climb Power.....	44
8.	TRATAMENTO .....	45
8.1.	Nutrição .....	45
8.2.	Exercício .....	47
8.2.1.	Exercícios aeróbios.....	48
8.2.2.	Exercícios de resistência e potência .....	48
8.3.	Terapêutica Hormonal .....	49
8.3.1.	Testosterona.....	49
8.3.2.	Hormona de crescimento .....	49
8.3.3.	Dehidroepiandrosterona.....	50
8.4.	Terapêutica Farmacológica.....	51
9.	CONCLUSÃO .....	53
10.	BIBLIOGRAFIA .....	54

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> Unidade Motora .....	19
<b>Figura 2</b> Representação de uma placa motora.....	22
<b>Figura 3</b> Representação esquemática do algoritmo sugerido pela EWGSOP .....	36
<b>Figura 4</b> Principais medidas antropométricas utilizadas na prática clínica.....	37
<b>Figura 5</b> Representação do método de bioimpedância elétrica .....	38
<b>Figura 6</b> Tomógrafo.....	40
<b>Figura 7</b> Dinamómetro <i>Cyberx</i> . .....	41
<b>Figura 8</b> Dinamómetro Jamar.....	41
<b>Figura 9</b> Vigorímetro Martin.....	42
<b>Figura 10</b> Representação das várias posições do teste de equilíbrio.....	42
<b>Figura 11</b> Representação do teste de avaliação do tempo necessário para um idoso se levantar de uma cadeira sem o auxílio das mãos.....	43
<b>Figura 12</b> Representação do teste 8 Foot up and go.....	43
<b>Figura 13</b> Representação do teste <i>Stair Climb Power</i> .....	44

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina II

ARN – Ácido Ribonucleico

ATP – Trifosfato de adenosina

BDNF – Fator Neurotrófico derivado do cérebro

CRP – Proteína C-Reativa

DEXA – Absorciometria de raios X de dupla energia

DHEA- Dehidroepiandrosterona

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EUGMS – European Union Geriatric Medicine Society

EWGSOP– European Working Group on Sarcopénia in Older People

FGF-21 – Fator de Crescimento 21 do Fibroblasto

GHRH – Fator Libertador da Hormona de Crescimento

HDL – Lipoproteína de densidade elevada

IAGG-ER – *Internacional Association of Gerontology and Geriatrics – European Region*

IANA– *Internacional Academy of Nutrition and Aging*

IECAs – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina

IL-15 – Interleucina 15

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

LIF- Fator inibitório da Leucemia

MBP – Proteína Básica para a mielina

MENT – 7 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona

mtADN – Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial

mTOR – Proteína cinase serina/treonina alvo da rapamicina em mamíferos

NF-KB– Fator Nuclear Kappa B

NT3 – Neurotrofina 3

NT4 – Neurotrofina 4

P0 – Proteína 0

PGC-1 $\alpha$  – Co-ativador-1 alfa do recetor ativado por proliferador do peroxissoma

PMP22 – Proteína Mielínica Periférica 22

PPAR-delta – Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma delta

PTH – Paratohormona ou hormona da paratiróide

SARMs – Modulador não esteroide seletivo do recetor de androgénio

TC – Tomografia Computorizada

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

## GLOSSÁRIO

**Apoptose** – Morte celular programada, que se caracteriza pela condensação da cromatina e degradação do ADN.

**Arteriosclerose** – Espessamento e perda de elasticidade das artérias devido a processo degenerativo com formação de placas de ateroma que levam à redução ou obliteração do lume do vaso.

**Caquexia** – Estado de transtorno profundo e progressivo que se caracteriza pela perda de massa muscular e debilidade.

**Concussão** – Perda de consciência temporária após um traumatismo craniano.

**Contusão** – Lesão sem fratura dos tecidos moles que provoca dor e edema.

**Demência** – Perda ou enfraquecimento progressivo e definitivo, parcial ou total, das funções mentais, com maior ou menor grau de alteração da personalidade.

**Doença crónica**- doença de longa duração (mais de 6 meses) e de progressão, geralmente, lenta.

**Fibras Musculares Extrafusais** – São fibras inervadas pelos neurónios motor alfa e cuja função é gerar força.

**Fibras Musculares Intrafusais** – São fibras inervadas pelos neurónios motor gama, encontrando-se encapsuladas em bainhas, formando fusos musculares que se situam paralelamente às fibras extrafusais.

**Hematoma** – Acúmulo de sangue que provoca tumefação num tecido ou numa estrutura do organismo.

**Hipopituitarismo** – Perturbação patológica devido à diminuição ou deficiência da função da hipófise, que se caracteriza por emagrecimento, perturbações genitais e hipometabolismo.

**Idoso**- Indivíduo com mais de 65 anos de idade.

**Índice de massa corporal-** É um método simples de avaliação da gordura corporal, sendo reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como medida internacional de obesidade.

**Infeção Nosocomial** – Ocorrência de infecção após internamento hospitalar.

**Mioblastos** – Células embrionárias alongadas que por fusão originam as fibras musculares no embrião.

**Mionúcleo** – Controla a expressão de ARN mensageiro para subseqüente processo de tradução sobre um volume citoplasmático definido.

**Osteopenia-** Condição clínica na qual a densidade óssea assume valores abaixo dos níveis normais.

**Osteoporose** – Doença óssea caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea, alterações na microarquitetura e na resistência óssea.

**Potência muscular** – Quantidade máxima de trabalho que um indivíduo pode efetuar durante um determinado período, correspondendo ao produto da força muscular e da velocidade de encurtamento muscular.

**Resistência muscular** – Capacidade do músculo em manter e executar contrações sem fadiga.

**Stress Oxidativo** – Desequilíbrio entre os níveis de substâncias oxidantes e as defesas do organismo.

**Taxa metabólica em repouso** – Gasto energético médio de um indivíduo sem praticar qualquer tipo de atividade física.

**Torque muscular** – É a força de rotação e é diferente da tensão porque é criada por um esforço axial. Torque é a aplicação de uma força a uma distância radial, tendendo a causar uma rotação.

## **1. INTRODUÇÃO**

O envelhecimento é marcado por um declínio das capacidades motoras e cognitivas dos idosos, o que compromete o seu desempenho nas tarefas quotidianas, reduzindo a sua mobilidade e conseqüentemente independência. Estas alterações têm um impacto não só em termos físicos como também em termos psicológicos, podendo muitas vezes promover a solidão e conseqüentemente contribuir para a depressão nos idosos.

A população idosa tem vindo a aumentar de forma gradual, prevendo-se que em 2050 passem a representar 32% dos efetivos populacionais, tornando-se por isso particularmente relevante a divulgação e a prevenção de patologias que possam comprometer um envelhecimento com qualidade de vida.

É natural durante o envelhecimento ocorrer um declínio na massa e na força muscular no entanto, este não deve ser acentuado ao ponto de comprometer as capacidades motoras nos idosos, ao ponto de os impossibilitar de realizar as tarefas diárias.

Sarcopénia é o nome atribuído à síndrome geriátrica na qual se verifica uma diminuição na massa, força e função muscular, o que compromete o desempenho físico dos idosos. De modo a garantir que os idosos envelheçam com qualidade de vida, torna-se extremamente importante a divulgação desta síndrome geriátrica, cujas causas para o seu desenvolvimento são multifatoriais. A sarcopénia é uma síndrome que quando tomadas as devidas precauções, como a adoção de um estilo de vida saudável, pode ser prevenida permitindo que os idosos tenham mais mobilidade e conseqüentemente um envelhecimento mais autónomo.

## 2. CONCEITO

O termo sarcopénia designa a perda progressiva e generalizada de força, massa e função muscular durante o processo de envelhecimento. Em 1989, Irwin Rosenberg utilizou pela primeira vez este termo para descrever a perda de massa muscular que verificou ocorrer durante o envelhecimento (Rosenberg, 1989). Para Rosenberg (1989), este declínio constitui um dos mais dramáticos e potencialmente significantes, contribuindo a longo prazo para a perda da capacidade motora dos indivíduos. Desde então, e devido ao desenvolvimento de novas técnicas de avaliação da composição corporal, a definição de sarcopénia sofreu alterações, passando a designar não só a perda de massa muscular como também a de força muscular. O declínio da massa e da força muscular surge a partir dos 40 anos de idade, registando-se uma redução de 8% na massa muscular por década e até aos 70 anos de idade, altura em que esta redução passa a ser de 15% por década (Grimby e Saltin, 1983). No que diz respeito à força muscular, constata-se ocorrer um declínio de 10-15% até aos 70 anos, verificando-se posteriormente uma redução de 25-40% a cada 10 anos (Goodpaster et al., 2006; Hughes et al., 2001).

Decorrente da necessidade de se implementar uma definição consensual do termo sarcopénia, através da qual se estabeleçam critérios de diagnóstico e de tratamento, surge em 2009 a *Sarcopenia Working Group in Older People* desenvolvida pela *European Union Geriatric Medicine Society*. A *Sarcopenia Working Group in Older People* é constituída por 4 organizações científicas europeias (EUGMS, ESPEN, IAGGER, IANA) que se focam no desenvolvimento de definições consensuais do termo sarcopénia, assim como no estabelecimento de parâmetros e métodos que permitam o diagnóstico e o tratamento desta síndrome na prática clínica (Cruz-Jentoft et al., 2010). No entanto, cada uma das organizações científicas que constitui a *Sarcopenia Working Group in Older People* estabeleceu definições e critérios de diagnóstico próprios e que divergem em alguns aspetos.

A *ESPEN Special Interest Groups* define a sarcopénia como sendo uma condição caracterizada pela perda de massa e de força muscular, assumindo no entanto que apesar de a sarcopénia ser uma condição que é decorrente do processo de envelhecimento, possa estar associada a determinadas condições que não se observam exclusivamente em idosos como é o caso da inatividade física, subnutrição e caquexia. Afirmam que tal

como se sucede na osteopenia, também a sarcopénia pode ser observada em indivíduos que apresentam patologias inflamatórias. A *ESPEN Special Interest Groups* estabelece como critérios de diagnóstico a massa muscular e a velocidade de marcha, assumindo que a sarcopénia está presente quando os indivíduos possuem uma percentagem de massa muscular que se encontra dois desvio padrão abaixo relativamente à média do grupo de referência, sendo este constituído por indivíduos cujas idades estão compreendidas entre os 18 e os 39 anos, quando a velocidade de marcha é inferior a 0,8 m/s durante um percurso de 4 minutos ou quando se verifica a existência de uma redução no desempenho de qualquer teste de avaliação da capacidade funcional (Muscaritoli et al., 2010).

A *European Working Group on Sarcopenia in Older People* define a sarcopénia como uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa e força muscular, contribuindo a longo prazo para a perda de capacidade motora dos indivíduos, fato que compromete a sua qualidade de vida. Este grupo estabelece como critérios de diagnóstico a perda de massa muscular, força muscular e de desempenho físico. Sugerem a classificação da sarcopénia em duas classes, consoante a causa responsável pelo seu desenvolvimento. Assim, quando a sarcopénia é resultante do processo de envelhecimento, não estando associada nenhuma patologia é designada por sarcopénia primária, quando a síndrome surge em consequência de doença, inatividade física ou de subnutrição designa-se por sarcopénia secundária (Cruz-Jentoft et al., 2010).

A *Internacional Working Group on Sarcopenia* define a sarcopénia como perda de massa e função muscular. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento desta síndrome são as alterações na função endócrina, doenças crónicas, estados inflamatórios, resistência à insulina e deficiências nutricionais. Como critérios de diagnóstico, sugerem a velocidade de marcha e o índice de massa muscular esquelética proposto por Baumgartner et al (1998). Assumem, a existência de sarcopénia quando os valores da velocidade de marcha são inferiores a 1m/s, ou quando o índice de massa muscular esquelética é inferior a 7,23 kg/m<sup>2</sup> nos homens e inferior a 5,67 kg/ m<sup>2</sup> nas mulheres (Fielding et al., 2002).

A *Society of Sarcopenia Cachexia and Wasting Disorders* define a sarcopénia como uma síndrome de mobilidade limitada, na qual se verifica de forma clara a perda de

massa muscular. Sugerem que a sarcopénia não deve ser considerada como um efeito direto de determinadas patologias, como a doença vascular periférica com claudicação intermitente, de doenças do sistema nervoso central e periférico, demência ou caquexia. Como critérios de diagnóstico propõem a velocidade de marcha e o índice de massa muscular proposto por Baumgartner et al (1998), no qual a massa muscular apendicular se encontra ajustada para a estatura dos indivíduos. A sarcopénia está por isso presente, quando os indivíduos apresentam uma velocidade de marcha inferior a 1 m/s, quando percorrem uma distância de 400 metros durante 6 minutos ou quando a massa muscular apendicular ajustada à estatura assume valores inferiores a dois desvio padrão em relação à média de indivíduos saudáveis, cujas idades estão compreendidas entre os 20 e os 30 anos pertencentes ao mesmo grupo étnico ( Morley et al., 2011).

### 3. EPIDEMIOLOGIA

Entre 1970 e 1980, houve uma melhoria significativa dos métodos de avaliação da composição corporal, permitindo o estudo das diferenças na composição corporal entre idosos e adultos jovens. Desde então, vários investigadores desenvolveram estudos epidemiológicos, através dos quais estabeleceram limites para o diagnóstico da sarcopénia, tendo-se também focado no estudo da sua prevalência.

Operacionalmente a sarcopénia define-se em termos de índice de massa muscular, tendo sido Baumgartner et al (1998) os pioneiros a definir a sarcopénia com base neste índice. Segundo estes, o índice de massa muscular esquelética corresponde à razão entre a massa muscular apendicular e altura ao quadrado, correspondendo a massa muscular apendicular à massa muscular dos quatro membros, determinada recorrendo a um instrumento de avaliação da composição corporal designado por absorciometria de raios x de dupla energia (Baumgartner et al., 1998) . De acordo com Baumgartner (1998), sarcopénia está presente em indivíduos cujo índice de massa muscular esquelética se encontra dois desvio padrão abaixo dos valores do grupo de indivíduos com menos de 30 anos, que participaram no estudo Rosetta (Gallagher et al., 1997).O instrumento que selecionaram para avaliar a massa muscular não possui a capacidade de distinguir a retenção de água, ou a infiltração de gordura no interior do músculo ou de tecidos moles, o que segundo Kim et al (2004) poderá inflacionar os valores da massa muscular esquelética de 1% para 8% (Kim et al., 2004).O índice de massa muscular esquelética, proposto por Baumgartner et al (1998) não tem em consideração a massa gorda nem o peso dos indivíduos, o que contribui para que indivíduos magros, sejam considerados como sarcopénicos enquanto, indivíduos com excesso de peso e que possam apresentar sarcopénia não sejam classificados como tal (Newman et al., 2003). A sarcopénia, definida com base no índice de massa muscular esquelética proposto por Baumgartner et al, apresenta uma prevalência de 53% nos homens e de 43% nas mulheres com mais de 80 anos de idade (Baumgartner et al., 1998).De forma a ultrapassar as limitações do índice acima referido, Janssen, Heymsfield, e Ross (2002) propuseram um índice de massa muscular esquelético baseado na relação entre a massa muscular apendicular e o

peso dos indivíduos, sendo o valor obtido multiplicado por cem (Janssen, Heymsfield, e Ross, 2002a).

Deste modo, o índice passa a considerar a gordura corporal dos indivíduos, correspondendo o valor do índice à percentagem da massa muscular em relação à massa corporal. Recorreram à bioimpedância elétrica como método alternativo para a avaliação da composição corporal. De acordo com estes, considera-se sarcopénia de classe I quando os valores do índice de massa muscular esquelética se encontram entre 1 a 2 desvio padrão abaixo dos valores do grupo de referência (indivíduos com menos de 30 anos de idade e pertencentes ao mesmo grupo étnico) e sarcopénia de classe II quando os valores do índice de massa muscular esquelética se encontram dois desvio padrão abaixo da média do grupo de referência ( Janssen et al., 2002a).

Newman et al (2003) desenvolveram um método residual, no qual o índice de massa muscular esquelética se encontra ajustado para a estatura e para a gordura corporal. De forma a analisar a importância destes dois parâmetros na definição da sarcopénia, Newman et al (2003) desenvolveram um estudo através do qual compararam o seu método residual ao índice de massa muscular esquelética proposto por Baumgartner et al (1998), tendo concluído que é de extrema importância que o índice de massa muscular esquelética se encontre ajustado para a gordura corporal (Newman et al., 2003).

## 4. FISIOPATOLOGIA

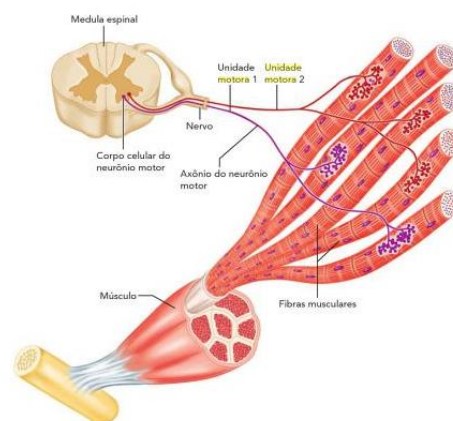
### 4.1. Alterações neuromusculares

O sistema nervoso sofre, no decorrer do processo de envelhecimento, profundas alterações funcionais e estruturais na medula espinhal, placa neuromuscular e nervos periféricos que contribuem para que haja perda de massa e de força muscular.

#### 4.1.1. Alterações na medula espinhal

Uma das alterações que maior impacto tem na perda de massa muscular ocorre ao nível da medula espinhal, na qual se regista um declínio progressivo e irreversível no número de neurónios motor alfa (Edström et al., 2007).

Uma unidade motora, ilustrada na figura 1, é constituída pelo neurónio motor e pelas fibras musculares que este inerva.



**Figura 1** Unidade Motora. Fonte: Marieb e Hoehn, 2009

O número de fibras musculares de uma unidade motora varia em função do tamanho do músculo e do grau de controlo requerido. Assim, os músculos extra-oculares que requerem movimentos precisos podem possuir menos de 10 fibras musculares, enquanto os músculos axiais longos, que desempenham movimentos menos precisos, mas mais intensos podem apresentar unidades motoras constituídas por mais de 1000 fibras musculares. Os neurónios motores, encontram-se localizados na ponta anterior da medula espinhal, agrupados em núcleos consoante o músculo que inervam. Existem dois

tipos de neurónios motores, designados de neurónios alfa e gama. Os neurónios motores alfa caracterizam-se por apresentarem grandes dimensões, sendo responsáveis por inervar as fibras musculares extrafusais, enquanto os neurónios motores gama são de pequenas dimensões, e possuem a capacidade de inervar as fibras musculares intrafusais.

O músculo esquelético é constituído por dois tipos de fibras musculares designadas por fibras musculares de contração lenta (tipo I) e fibras musculares de contração rápida (tipo II), sendo as características destas fibras atribuídas pelo neurónio responsável pela sua inervação (Edström et al., 2007). As fibras musculares de contração lenta, vulgarmente designadas por fibras musculares tipo I, caracterizam-se por serem altamente resistentes à fadiga devido à sua elevada capacidade oxidativa, utilizando o sistema aeróbio como fonte de energia. O seu elevado conteúdo em mioglobinas, mitocôndrias e em capilares sanguíneos confere-lhe uma grande capacidade oxidativa, assim como é responsável por lhe conferir uma coloração avermelhada (Evans e Wayne, 1993). As fibras musculares tipo II, que também podem ser denominadas por fibras musculares de contração rápida subdividem-se em dois tipos de fibras musculares designadas por IIa e IIb que se diferenciam pelas suas capacidades metabólicas. As fibras IIa possuem uma atividade oxidativa e glicolítica intermédia, o que contribui para que estas sejam mais resistentes à fadiga do que as fibras IIb, nas quais a capacidade glicolítica é predominante (Evans e Wayne, 1993). A maioria da força necessária para a realização de exercícios aeróbios de baixa intensidade e de longa duração é gerada pelas fibras musculares tipo I no entanto, quando são realizados exercícios de elevada intensidade a força é gerada pelas fibras tipo I e tipo II (Evans e Wayne, 1993). As fibras musculares são preservadas até aos 60 anos, verificando-se posteriormente um decréscimo acentuado das mesmas (Ling, Conwit, Ferrucci, e Metter, 2009). Durante o envelhecimento, ocorre uma redução no número total de fibras musculares, verificando-se um declínio mais acentuado no número de fibras musculares de contração rápida (tipo II) (Metter, Conwit, Tobin, e Fozard, 1997). Em consequência da perda de neurónios motor alfa, as fibras musculares são desnervadas o que resulta no desenvolvimento de atrofia muscular.

No entanto, quando se regista a perda de um neurónio motor alfa, cabe ao neurónio motor que lhe está adjacente a responsabilidade de reinervar a fibra muscular, numa tentativa de prevenir o processo de atrofia muscular. Este processo é denominado por remodelação da unidade motora (Roth, Ferrell, e Hurley, 2001).As características das fibras musculares sofrem alterações se reinervadas por neurónios com características opostas às suas. Deste modo, uma fibra de contração rápida passará a ser de contração lenta se for inervada por um neurónio de contração lenta. Uma vez que há um decréscimo mais acentuado no número de neurónios motor alfa de contração rápida, a remodelação das unidades motoras é realizada maioritariamente por neurónios de contração lenta, o que o contribui para que fibras musculares de contração rápida passem a contração lenta (Doherty, Vandervoort, Taylor, e Brown, 1993; Evans, 1997).Durante o envelhecimento verifica-se uma redução no número total de fibras musculares, no entanto o processo de atrofia tem um impacto maior sobre as fibras musculares tipo II, que sofrem uma redução de 20% a 50% nas suas dimensões, enquanto as fibras musculares tipo I sofrem alterações nas suas dimensões entre 1 a 25%, permanecendo praticamente inalteradas com o avançar da idade (Thompson, 2007a).As células satélite sofrem também alterações, registando-se uma diminuição nas fibras musculares tipo II. As células satélite são células indiferenciadas que possuem a capacidade de diferenciação semelhante à dos mioblastos embrionários, encontrando-se por isso envolvidas no processo de regeneração muscular (Jozsi, Campbell, Joseph, Davey, e Evans, 1999).

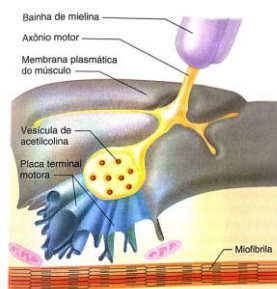
O processo de regeneração muscular, permite a formação de novas fibras musculares o que contribui para a preservação da atrofia muscular, no entanto não permite a restauração da força total do músculo lesado (Lee, McArdle, e Griffiths, 2007). Como resultado das alterações nas fibras musculares, a capacidade dos idosos em realizar movimentos de controlo preciso e de elevada intensidade encontram-se reduzidos, o que promove a perda de equilíbrio e de rapidez na realização de movimentos (Metter et al., 1997; Welle et al., 2003).

#### 4.1.2. Alterações na placa neuromuscular

A placa neuromuscular, que se encontra representada na figura 2, sofre com o avançar dos anos, várias alterações a nível estrutural e conseqüentemente funcional que contribui para a perda de força muscular. Esta placa consiste na junção entre um axónio terminal e a placa motora, correspondendo esta última à região da membrana plasmática de uma fibra muscular.

No terminal pré-sináptico ocorre uma diminuição da área terminal nervosa e no conteúdo em vesículas sinápticas e mitocôndrias, que também demonstram sinais de degeneração (Banker, Kelly, e Robbins, 1983). No entanto, como resposta compensatória face a estas alterações, e de forma a manter os neurotransmissores em níveis adequados, Fahim e Robbins (1982) verificaram ocorrer ao nível dos terminais pré-sinápticos um aumento do conteúdo em retículos endoplasmáticos lisos, cisternas e vesículas revestidas. Estas alterações afetam a libertação do cálcio e, conseqüentemente contribuem para diminuição do número de neurotransmissores libertados durante a despolarização (Fahim e Robbins, 1982).

A nível pós-sináptico verifica-se uma redução no número de fendas pós-sinápticas que em associação com a diminuição da área terminal nervosa torna a velocidade de condução nos neurónios motores mais lenta contribuindo para uma redução no potencial de ação (Kurokawa, Mimori, Tanaka, Kohriyama, e Nakamura, 1999). Garcia-Valles et al (2013) demonstraram que as mitocôndrias localizadas nos axónios terminais sofrem várias alterações morfológicas nomeadamente tumefação, rompimento das cristas mitocondriais e processos de fusão com mitocôndrias adjacentes (Garcia-Valles et al., 2013).



**Figura 2** Representação de uma placa motora. Fonte: Widmaier, Raft, e Strang, 2006

### **4.1.3. Alterações nos nervos periféricos**

A degeneração dos neurónios motores e das fibras musculares contribui para a denervação das células Schwann que desempenham um papel importante na manutenção, nutrição e na reparação dos nervos (Schinder, Berninger, e Poo, 2000). Estas células são responsáveis pela libertação de fatores de crescimento e pelo isolamento dos axónios através da formação de uma bainha de mielina. Devido a uma redução no número de células Schwann os nervos periféricos sofrem desmielinização o que contribui para uma redução da velocidade de condução dos sinais elétricos ao longo do axónio. Cebalos e Cuadras (1999) e mais tarde Rangaraju et al (2009) demonstraram que a expressão genética das proteínas de mielina, P0, MBP e PMP22 sofrem uma diminuição durante o envelhecimento (Cebalos e Cuadras, 1999; Rangaraju et al., 2009).

### **4.2. Fatores Neurotróficos**

Os fatores neurotróficos são um grupo de proteínas responsáveis pelo desenvolvimento, manutenção e maturação dos neurónios, desempenhando um papel fundamental na integração da placa neuromuscular (Schinder e Poo, 2000). Alterações na resposta e na produção dos fatores neurotróficos podem contribuir para uma redução na regeneração axonal, disfunção dos axónios motores, das membranas pós-sinápticas e das células Schwann (Huang e Reichardt, 2001). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina-3 (NT-3) e a neurotrofina-4 (NT-4) desempenham um papel importante na modulação do sistema neuromuscular (Belluardo et al., 2001; Gonzalez et al., 1999; Loeb e Hmadcha, 2002). O BDNF é responsável pela plasticidade sináptica, sendo também responsável por promover um aumento da despolarização pré-sináptica da placa neuromuscular (Huang e Reichardt, 2001). O BDNF, NT-3 e NT-4 têm demonstrado um papel importante na manutenção dos aglomerados dos recetores de acetilcolina (Belluardo et al., 2001; Gonzalez et al., 1999; Loeb e Hmadcha, 2002). Quando há uma interrupção na expressão destes fatores, verifica-se ocorrer uma dispersão dos recetores de acetilcolina, o que contribui para a fragmentação da placa neuromuscular e conseqüentemente para o desenvolvimento de fadiga muscular (Gonzalez et al., 1999).

### **4.3. Disfunção Mitocondrial**

A disfunção mitocondrial resulta de um aumento do *stress* oxidativo que ocorre durante o envelhecimento, verificando-se um aumento da produção de radicais livres e um declínio na atividade enzimática (Harman, 1972). O aumento de radicais livres na mitocôndria é responsável pelo desenvolvimento de mutações ao nível do ADN mitocondrial (mtADN) (Miquel, Economos, Fleming, e Johnson Jr., 1980). Esta estrutura é mais suscetível aos danos provocados pelos radicais livres, devido ao fato de estar localizada próximo da cadeia transportadora de eletrões e de apresentar um sistema de reparação menos eficiente do que o ADN nuclear (Yakes e Houten, 1997). Deste modo, a mutação do mtADN contribui para uma síntese defeituosa dos componentes da cadeia transportadora de eletrões o que provoca, danos ao nível da fosforilação oxidativa contribuindo para uma diminuição na produção de ATP (Harman, 1956; Miquel et al., 1980). Como consequência das alterações anteriormente referidas, verifica-se um compromisso na atividade do complexo I e IV da cadeia transportadora de eletrões (Müller-Höcker, Schneiderbanger, Stefani, e Kadenbach, 1992; Wanagat, Cao, Pathare, e Aiken, 2001). As fibras sofrem atrofia sempre que possuam mutações no mtADN ou quando existem anormalidades na cadeia transportadora de eletrões (Cao e Wanagat, 2001; Wanagat et al., 2001). Alterações nas enzimas mitocondriais, proteínas estruturais e nos lípidos membranares em associação com uma diminuição na biogénese mitocondrial contribuem para o desenvolvimento da disfunção mitocondrial.

Durante o envelhecimento ocorre uma redução da biogénese mitocondrial, possivelmente como consequência da redução na expressão da PGC-1 $\alpha$  (Anderson e Prolla, 2009). Trata-se de um ativador da transcrição que é expresso em alguns tecidos incluindo o músculo esquelético, sendo responsável por ativar a biogénese mitocondrial e o metabolismo oxidativo (Wu et al., 1999). Os radicais livres gerados pelas mitocôndrias também provocam danos nas proteínas e nos lípidos que estão presentes no compartimento mitocondrial. Desta forma, a oxidação das proteínas presentes na cadeia transportadora de eletrões é responsável por reduzir a eficiência do processo de fosforilação oxidativa (Conley, Marcinek, e Villarin, 2007). A oxidação dos lípidos, nomeadamente da cardiolipina, que se encontra presente na membrana interna da mitocôndria, pode conduzir a uma interrupção no potencial da membrana decorrente da perda da força motriz dos prótons e contribuindo para um prejuízo no desempenho da

atividade da cadeia respiratória (Gonzalvez e Gottlieb, 2007; Paradies, Petrosillo, Pistolese, e Ruggiero, 2002; Petrosillo, Ruggiero, Venosa, e Paradies, 2003).

#### **4.4. Apoptose**

Uma das consequências da acumulação de mutações no ADN mitocondrial é a apoptose dos miócitos, que se verifica durante o envelhecimento e que contribui fortemente para a perda de fibras musculares tipo II e consequentemente de massa muscular (Solomon e Bouloux, 2006). A apoptose pode ocorrer a partir da via caspase independente ou da via apoptose caspase-dependente (Marzetti e Leeuwenburgh, 2006). A via caspase independente é executada a partir da libertação de mediadores pela mitocôndria, que por sua vez são capazes de fragmentar de forma direta o ADN. Considera-se que a mitocôndria desempenha um papel fulcral na indução e na regulação da apoptose a partir da via apoptose independente (Leeuwenburgh, 2003). A via apoptose caspase dependente é efetuada a partir das caspases, que são enzimas proteolíticas que catalisam a clivagem de ligações peptídicas após um resíduo de aspartato, sendo por isso responsáveis pelo corte de um número reduzido de proteínas (Quintas, Halpern, e Freire, 2008).

A acumulação de mutações no ADN mitocondrial está fortemente relacionado com a aceleração da apoptose em vários tecidos, nomeadamente no músculo esquelético. Foi demonstrado que sob ação de determinados estímulos (como a mutação no ADN mitocondrial, *stress* oxidativo e a privação de fatores de crescimento), a mitocôndria pode induzir a apoptose a partir da via caspase-dependente como pela via caspase-independente (Marzetti e Leeuwenburgh, 2006).

#### **4.5. Alterações endócrinas**

As alterações endócrinas desempenham um papel importante na etiologia e na patogénese da sarcopénia. Para que, durante o envelhecimento, haja manutenção nos níveis da massa muscular, torna-se necessário o estabelecimento de um equilíbrio entre a síntese e a degradação proteica. No entanto, o envelhecimento é caracterizado por uma diminuição na expressão de fatores hormonais anabólicos que promovem a síntese proteica e um aumento dos níveis de fatores hormonais catabólicos e inflamatórios que fomentam a degradação proteica, o que conduz a um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica, o que promove a perda de massa muscular. A testosterona,

somatrofina ou hormona de crescimento e a insulina são exemplos de hormonas anabólicas cuja função é a promoção da síntese proteica, contribuindo deste modo para um aumento da massa muscular. De seguida, serão abordadas todas as alterações a nível hormonal e inflamatório que contribuem para a perda de massa e força muscular durante o envelhecimento.

#### **4.5.1. Testosterona**

A senescência é caracterizada por uma redução no número de hormonas sexuais, tendo-se constatado ocorrer um declínio nas concentrações séricas da testosterona livre ou biodisponível e um aumento dos níveis séricos da testosterona ligada à globulina, não se encontrando por isso disponível para exercer efeitos biológicos (Brunton, Lazo, e Parker, 2009). Estudos demonstraram que a administração de testosterona numa dosagem similar aos níveis circulatórias em adultos jovens contribuiu para um aumento da massa muscular não exercendo, no entanto, qualquer efeito sobre a força muscular (Snyder e Peachey, 1999). Estudos recentes, demonstraram que a testosterona quando administrada em sobredosagem nos idosos, promove um aumento da força dos membros inferiores. No entanto, os riscos da sua sobredosagem superam os benefícios, verificando-se um aumento da probabilidade de desenvolvimento de comportamentos agressivos, complicações trombóticas, apneia do sono, edema periférico e cancro da próstata (Mudali e Dobs, 2004). A testosterona também induz um aumento do número de células satélite que desempenha funções importantes na regeneração muscular (Chen, Zajac, e MacLean, 2005). Deste modo, conclui-se que a redução dos níveis de testosterona contribui para a redução do número de células satélite durante a senescência.

#### **4.5.2. Estrogénio**

Os estrogénios previnem a perda de massa muscular, no entanto o seu efeito sobre a força muscular não está claro (Dionne, Kinaman, e Poehlman, 2000; Rolland, Perry, Patrick, Banks, e Morley, 2007). A redução dos níveis de estrogénio nos idosos promove um aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para uma diminuição da massa e da força muscular (Girasole, Giuliani, Modena, Passeri, e Pedrazzoni, 1999). Estudos recentes defendem que um aumento dos níveis circulatórios do estrogénio promovem um aumento da força muscular (Jacobsen, Samson, Kezic, e

Verhaar, 2007), no entanto outros afirmam que níveis elevados de estrogénio não exercem qualquer efeito sobre a força muscular, contribuindo apenas para um aumento da área transversal dos músculos (Taaffe et al., 2005).

#### 4.5.3. Somatotrofina ou Hormona de Crescimento

A hormona de crescimento também designada por somatotrofina é sintetizada pela adeno-hipófise sendo responsável por estimular a libertação do fator de crescimento semelhante à insula (IGF-1) e por promover a síntese proteica. Durante o envelhecimento registam-se declínios nos níveis da hormona de crescimento e consequentemente dos níveis da IGF-1, tendo estas alterações sido atribuídas a alterações nas funções desempenhadas pela somatostatina e pelo fator libertador da hormona de crescimento (GHRH) na glândula pituitária (Binnerts e Deurenberg, 1992). A somatostatina quando sintetizada pelo hipotálamo promove uma ação inibitória sobre a secreção da hormona de crescimento.

Estudos demonstraram que indivíduos que possuam um défice na hormona de crescimento possuem mais tecido adiposo e menos massa gorda livre quando comparados com um grupo controlo, constituído por indivíduos pertencentes à mesma faixa etária (Baumgartner, Waters, Gallagher, Morley, e Garry, 1999). Quando se procede à administração da hormona de crescimento em idosos, há uma melhoria significativa na sua composição corporal verificando-se um aumento da massa muscular, diminuição da massa gorda e uma redução na taxa de desmineralização óssea, no entanto não existem evidências do seu efeito sobre a força muscular (Papadakis et al., 1996).

Messi e Delbono (2003) demonstram que durante a senescência ocorre uma diminuição dos níveis de IGF-1 o que contribui para a degeneração da placa neuromuscular e para a denervação das unidades motoras (Messi e Delbono, 2003). A IGF-1 exerce um efeito neurotrófico, promovendo a sobrevivência dos neurónios motores, a manutenção da força e da massa muscular assim como uma proteção contra o *stress* oxidativo (Apel et al., 2010).

O IGF-1 contribui para a transformação do potencial de ação de forma a libertar os iões de cálcio do retículo sarcoplasmático (Schertzer, van der Poel, Shavlakadze, Grounds, e Lynch, 2008). Um estudo levado cabo em ratos transgénicos demonstrou que a

sobreexpressão de IGF-1 tem um efeito protetor sobre a degeneração da placa neuromuscular (Messi e Delbono, 2003). A IGF-1 é responsável por ativar a diferenciação e a proliferação das células satélite assim como de promover a síntese proteica. Estudos *in vitro* revelaram que a testosterona estimula a síntese de IGF-1 (Phillips, Pinkernell, e Jing, 1994). Existe uma forte associação entre a testosterona e os níveis de IGF-1, tendo-se proposto a hipótese de que é através da IGF-1 que a testosterona medeia os efeitos a nível muscular (Sherlock e Toogood, 2007).

#### **4.5.4. Insulina**

Durante o envelhecimento, a composição corporal sofre profundas alterações verificando-se uma substituição de tecido muscular por tecido adiposo, o que promove o desenvolvimento de resistência à insulina (Melton, Khosla, e Riggs, 2000). A resistência à insulina também contribui para a etiologia e patogênese da sarcopénia. A insulina estimula a síntese proteica mitocondrial no músculo esquelético, e como tal o desenvolvimento de resistência à insulina durante o envelhecimento contribui para a etiologia e patogênese da sarcopénia. A partir dos 50 anos ocorre normalmente um aumento de peso que parece estar relacionado com uma redução da ação anabólica da insulina, o que pode potenciar o desenvolvimento da sarcopénia. Uma alimentação com um elevado teor em aminoácidos, pode potenciar a ação anabólica da insulina. A diminuição da síntese proteica face a ao aumento dos níveis de insulina provocam danos ao nível das células musculares, devido a alterações no sistema de sinalização para a iniciação da translação (Guillet et al., 2004)

#### **4.6. Fatores inflamatórios**

O tecido adiposo é um órgão endócrino que sintetiza hormonas e citocinas que afetam o estado inflamatório, sendo exemplo a IL-6 e TNF- $\alpha$  que induzem a produção de CRP no fígado. O envelhecimento é marcado por um aumento dos níveis circulatórios de TNF- $\alpha$ , IL-6 e CRP (Daynes et al., 1993)

A redução das concentrações séricas das hormonas sexuais e o aumento da massa gorda que caracterizam o processo de senescência, contribuem para o aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias nomeadamente a IL-6, TNF-  $\alpha$  e a CRP (Roubenoff, 2000). Um outro fator que também tem demonstrado uma forte contribuição para o aumento

dos níveis das citocinas pró-inflamatórias é o fator nuclear kappa B (NF-KB), que é ativado pelo *stress* oxidativo, inflamatório e genotóxico.

Um aumento dos níveis das citocinas pode resultar numa perda de massa muscular devido a um aumento da ativação da via ubiquitina-proteossoma, assim como um aumento da produção de IGF-1 (Epstein, Mitch, e Goldberg, 1996). Este processo envolve uma série de passos enzimáticos, através dos quais se procede à ubiquitinação da proteína que consiste na ligação de um resíduo de lisina a várias ubiquitinas, para que o complexo proteico formado (proteína-ubiquitina) seja encaminhado para o proteossoma. No proteossoma, a proteína é separada da ubiquitina sendo degradada em pequenos péptidos (Reid, 2005). Elevados níveis de citocinas IL-6 e CRP contribuem para uma redução da força muscular encontrando-se também associados com determinadas patologias cardiovasculares, diabetes *mellitus* e arteriosclerose (Schaap, Pluijm, Deeg, e Visser, 2006). Estudos transversais e longitudinais têm demonstrado uma associação entre níveis elevados de IL-6 e CRP na redução da capacidade física. O declínio na capacidade física resulta do efeito catabólico dos fatores inflamatórios no músculo (Ferrucci e Penninx, 2002). Elevados níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  promovem uma redução da massa e da força muscular (Visser et al., 2002). O aumento da expressão de TNF- $\alpha$  também é conhecido por estimular a atrofia muscular através da apoptose. A apoptose contribui para a perda de mionúcleos das células musculares esqueléticas o que provoca perda de fibras musculares, contribuindo para o desenvolvimento da sarcopénia (Leeuwenburgh, 2003).

#### **4.7. Inatividade física**

A prática regular de exercício físico exerce um efeito benéfico sobre os níveis inflamatórios, tendo sido demonstrado que indivíduos que praticam exercício físico regularmente, apresentam concentrações séricas mais baixas de IL-6, CRP e de fibrinogénio (Geffken e Cushman, 2001). A inatividade física contribui para que haja um aumento dos níveis inflamatórios, o que induz uma redução da síntese proteica a nível muscular (Pedersen, 2009b). O músculo esquelético é um órgão endócrino que sintetiza miocinas através da contração das fibras musculares, sendo estas responsáveis por conferir algumas das propriedades benéficas do exercício (Walsh, 2009). A IL-6, a IL-8, a IL-15, BDNF, LIF, folistatina 1 e o FGF-21 são exemplos de miocinas

sintetizadas pelo músculo esquelético, desempenhando funções autócrinas, parácrinas e endócrinas.

A IL-6 quando é sintetizada pelo músculo esquelético induz a captação da glucose e a  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos, estimulando a gluconeogénese hepática e um aumento da lipólise no tecido adiposo (Pedersen, 2009a) A IL-8, quando presente em concentrações elevadas, promove a angiogénese induzida pelo exercício, o que contribui para um aumento do número de capilares sanguíneos no músculo esquelético (Pedersen, 2009a).

O exercício físico aeróbio estimula a síntese proteica, a ativação das células satélite e promove um aumento da área das fibras musculares (Coggan, Spina, e King, 1992), contribuindo deste modo para um aumento do consumo de oxigénio, melhoria da qualidade e da função neuromuscular. Os exercícios aeróbios reduzem a gordura corporal nomeadamente a gordura intramuscular.

Os exercícios de resistência têm um maior efeito sobre a hipertrofia muscular do que os exercícios aeróbios, sendo responsáveis por aumentar a atividade das enzimas mitocondriais e promover a redução da TNF- $\alpha$  no músculo esquelético dos idosos (Sheffield-Moore e Yeckel, 2004). Estudos demonstraram que os exercícios de resistência contribuem para um aumento de massa e de força muscular nos idosos (Friedman, Campbell, e Caradoc-Davies, 1985).

#### **4.8. Carências Nutricionais**

A alimentação do idoso carece de vitaminas (nomeadamente vitamina D) e de proteínas, que desempenham um papel importante na manutenção da integridade física. A deficiência em vitamina D compromete a capacidade física dos idosos, aumentando a probabilidade de quedas (Dawson-Hughes, 2008b). A importância desta proteína a nível muscular está relacionada com os seus efeitos genómicos e não-genómicos. Os efeitos genómicos, compreendem alterações na transcrição genética do ARN mensageiro e a síntese proteica. Os efeitos não genómicos correspondem à indução da proteína cinase C, que promove a libertação de cálcio do citosol, sendo fundamental para a contração muscular (Ceglia, 2008). A diminuição nos níveis de vitamina D promove uma diminuição no anabolismo muscular (Boland, 1986), na resistência à insulina e um aumento da libertação da hormona paratiroideia (PTH), que por sua vez estimula a

libertação de cálcio intracelular e induz as citocinas pró-inflamatórias (Jacques et al., 1997)

Uma dieta rica em proteínas permite o fornecimento de aminoácidos necessários para a regulação da síntese proteica muscular. A dose diária recomendada de proteínas (0,8 g/kg) revela-se insuficiente como medida preventiva da sarcopénia, tendo sido demonstrado que as proteínas apenas têm um papel preventivo nesta síndrome geriátrica, quando administradas numa dose diária entre 1,2 e 1,5 g/kg (Morley, 2008). No entanto, quando há um excesso de consumo de proteínas (mais de 30g por refeição) verifica-se uma redução na síntese proteica muscular (Symons et al., 2007)

Durante o envelhecimento, ocorre uma diminuição da capacidade de síntese proteica muscular após a ingestão de uma refeição rica em proteínas, a qual é denominada por resistência anabólica. O mecanismo responsável pelo desenvolvimento desta resistência permanece desconhecido, no entanto acredita-se que este fenómeno está relacionado com uma desregulação das vias de sinalização anabolizantes musculares. Para Paddon Jones e Rasmussen (2009) esta resistência anabólica não está relacionada com o envelhecimento, afirmando que este fenómeno se deve à presença de carboidratos que atenuam a resposta anabólica uma vez que promovem o desenvolvimento de resistência à insulina na síntese proteica muscular (Paddon-jones e Rasmussen, 2009).

Os aminoácidos essenciais são responsáveis pela de estimulação do anabolismo proteico muscular em idosos saudáveis (Volpi, Kobayashi, Sheffield-Moore, Mittendorfer, e Wolfe, 2003). A leucina é o principal aminoácido responsável pelo aumento do anabolismo proteico e pela redução na degradação proteica (Paddon-jones e Rasmussen, 2009). A administração de suplementos alimentares que não apresentem na sua constituição doses adequadas de leucinas, não irão contribuir para a estimulação da síntese proteica (Rieu et al., 2007).

## 5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sarcopénia compromete o desempenho funcional e metabólico dos idosos, representando um fator de risco para a perda de mobilidade e independência, assim como para o desenvolvimento de patologias como a diabetes tipo II, hipertensão arterial, dislipidémias e osteoporose (Lebrasseur, Walsh, e Arany, 2011).

### 5.1. Consequências funcionais

As principais consequências desta síndrome geriátrica são as quedas, compromisso funcional, perda de independência, aumento do número de hospitalizações devido a fraturas (principalmente do fémur). Idosos com sarcopénia têm uma probabilidade 2 a 3 vezes maior de apresentar um compromisso funcional e incapacidade física, necessitando de recorrer à utilização de bengalas ou andarilhos como suporte de locomoção (Janssen, Heymsfield, e Ross, 2002a). Para Janssen (2006), o compromisso funcional provocado pela sarcopénia é maior nas mulheres do que nos homens, devido ao fato de estas apresentarem conteúdo menor de massa muscular (Janssen, 2006). A simples tarefa de subir um lance de escadas ou levantar de uma cadeira, torna-se uma tarefa complicada para os idosos com sarcopénia (Doherty, 2003).

As quedas e as fraturas são uma consequência do declínio na força muscular dos membros inferiores, a qual é avaliada a partir da força de flexão e extensão do joelho (Thelen e Alexander, 2000). A redução na área transversal do músculo da coxa e a diminuição na potência e no torque do músculo extensor do joelho, contribuem para aumento do risco de limitação na mobilidade, constituindo também um fator de risco para a fratura do fémur. Para *Health, Aging and Body Composition Study* (2005) a limitação da mobilidade define-se pela incapacidade de caminhar numa distância superior 4 metros ou subir um lance de 10 escadas (Visser et al., 2005).

Fátima Pina, investigadora no Instituto de Engenharia Biomédica, afirmou ocorrer anualmente em Portugal cerca de 1000 fraturas no fémur em indivíduos com mais de 50 anos. Assumindo também, que os custos associados ao tratamento deste tipo de fraturas

são extremamente elevados (cerca de 5 mil euros) e que a letalidade e a mortalidade associadas são elevadas.

Após uma queda, os idosos possuem dificuldades acrescidas na sua recuperação, que em grande parte são o resultado da dificuldade de regeneração óssea associada a um declínio na força muscular da anca e das pernas e a um compromisso na ativação da parte neuromuscular (Wojcik, Thelen, Schultz, Ashton-Miller, e Alexander, 1999, 2001)

## **5.2. Consequências metabólicas**

Nos últimos anos, vários estudos foram desenvolvidos com o intuito de avaliar o impacto da sarcopénia na função metabólica, doenças crónicas e na mortalidade.

Em consequência da perda de massa muscular, a taxa metabólica em repouso nos idosos sofre uma diminuição de 15% entre os 30 e os 80 anos (Fukagawa, Bandini, e Young, 1990). O compromisso funcional em associação com a redução na taxa metabólica em repouso promovem um declínio no gasto energético, o que contribui para um aumento do tecido adiposo total e visceral e uma diminuição da sensibilidade à insulina, o que promove o desenvolvimento de diabetes tipo II (Fukagawa, 1995). A perda de massa muscular, contribui também para a hiperglicemia pós-prandial, devido à capacidade do músculo em regular o metabolismo da glicose e dos ácidos gordos durante o exercício físico (Soonthornpun, Rattarasarn, Leelawattana, e Setasuban, 1999).

Karakelides e Nair (2005) afirmam que a sarcopénia contribui para o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, sendo exemplo a diabetes tipo II, dislipidémias e hipertensão arterial (Karakelides e Nair, 2005). No entanto, estudos recentes demonstraram que a sarcopénia não constitui um fator de risco para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares e que o perfil lipídico e lipoproteico em mulheres na pós-menopausa com sarcopénia é melhor que nas mulheres que não têm sarcopénia (Aubertin-Leheudre, Lord, Goulet, Khalil, e Dionne, 2006; Stephen e Janssen, 2009).

Cosquéric e Sebag (2006) afirmam que indivíduos com sarcopénia têm uma probabilidade acrescida de contrair infeções nosocomiais, devido a uma redução no estado imunitário que pode contribuir para um aumento de risco de mortalidade associado à sarcopénia (Cosquéric e Sebag, 2006). O impacto da sarcopénia no risco da mortalidade ainda é controverso, na medida em que estudos defendem que esta aumenta

o risco de mortalidade, no entanto outros defendem que não existe uma relação entre esta síndrome geriátrica e o risco de mortalidade. A sarcopénia pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose, uma vez que existem evidências que relacionam a massa muscular com a densidade mineral óssea. Exercendo também um efeito sobre a temperatura corporal, na medida em que um declínio na massa muscular promove um aumento na temperatura corporal (Toner, Sawka, Foley, e Pandolf, 1986).

## 6. DIAGNÓSTICO

A sarcopénia deve ser considerada em indivíduos que clinicamente tenham demonstrado um declínio no desempenho físico, na força muscular e no estado de saúde. Perante a presença de determinados parâmetros como dificuldade na realização das tarefas quotidianas, perda de peso sem causa aparente, hospitalizações regulares ou doenças crónicas relacionadas com a perda de peso, os indivíduos são considerados de elevado risco, tendo de ser submetidos a um rastreio para despistar a presença desta síndrome geriátrica (Ali e Garcia, 2013). Os indivíduos acamados ou que relatem dificuldade em levantar-se de uma cadeira de forma autónoma devem ser submetidos à uma avaliação da velocidade de marcha, que consiste em caminhar durante um percurso de 4 metros. Se a velocidade de marcha for inferior a 1 m/s, os indivíduos terão de realizar uma avaliação da sua composição corporal (Ali e Garcia, 2013).

A Sarcopénia corresponde à perda simultânea de massa, força e função muscular e como tal o seu diagnóstico passa pela avaliação destes três parâmetros. No caso da massa muscular, os critérios de diagnóstico oscilam consoante o método de diagnóstico utilizado (Medidas antropométricas, Bioimpedância elétrica e Absorciometria de Raios-X de dupla energia).

De acordo com o algoritmo da EWGSOP, representado na figura 3, a Sarcopénia está presente em indivíduos cujo índice de massa muscular se situa abaixo dos valores normais e quando a velocidade de marcha é inferior a 0,8 m/s durante um percurso de 4 metros. Considera-se também presente, quando a velocidade de marcha assume valores superiores a 8 m/s e quando a massa e a força de prensão manual assumem valores abaixo dos normais (que no caso da massa muscular depende do método de diagnóstico utilizado, e na força de prensão manual é <30 Kg nos Homens e <20 Kg nas Mulheres) (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Tendo por objetivo facilitar o diagnóstico clínico da Sarcopénia a *European Working Group on Sarcopenia in Older People*, estabeleceu métodos e critérios para o diagnóstico da sarcopénia.



**Figura 3** Representação esquemática do algoritmo sugerido pela EWGSOP. Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2010

## 7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

### 7.1. Avaliação da massa muscular

As medidas antropométricas, bioimpedância elétrica e a absorciometria de raios x de dupla energia são os métodos indiretos mais utilizados na avaliação da massa muscular esquelética, devido à sua acessibilidade e baixo custo. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são métodos mais precisos do que os anteriores, no entanto como requerem equipamento e pessoal devidamente especializado são extremamente dispendiosos, o que limita a sua utilização na prática clínica (Pahor, Manini, e Cesari, 2009).

#### 7.1.1. Medidas Antropométricas

As medidas antropométricas permitem uma avaliação simples e econômica da massa muscular esquelética. As que são mais utilizadas na prática clínica, como ferramenta para a avaliação da composição corporal são o peso, estatura, pregas cutâneas, circunferências e o índice de massa muscular esquelética, conforme se encontra ilustrado na figura 4. No entanto, apesar das vantagens do ponto de vista econômico, este método revela-se pouco preciso podendo originar erros de diagnóstico, mesmo quando associado a outros métodos como a avaliação da força de preensão manual, não sendo por isso eleito um método de rotina para o diagnóstico da sarcopénia (Baumgartner et al., 1998).



**Figura 4** Principais medidas antropométricas utilizadas na prática clínica. Fonte: Faminem, 2014

### **7.1.2. Bioimpedância elétrica**

O método de bioimpedância elétrica é utilizado de forma regular na avaliação quantitativa da composição corporal devido às inúmeras vantagens que possui. É um método não invasivo, indolor e de baixo custo, relativamente rápido (5 minutos), que não compromete a segurança do utente uma vez que a radiação utilizada é de baixa intensidade (Kyle, Genton, Hans, e Pichard, 2003; Kyle et al., 2004).

No exame, o indivíduo deita-se sobre uma superfície plana (que não pode ser condutora de corrente elétrica), sendo-lhe colocado sobre as superfícies dorsais do pé e do punho os eletrodos injetores (fonte) enquanto os eletrodos detetores são colocados entre o rádio e a ulna e ao nível do tornozelo entre os maléolos medial e lateral, conforme se encontra ilustrado na figura 5. Sob a ação de uma corrente elétrica localizada e indolor, determina-se a resistência à passagem do fluxo da corrente entre os eletrodos, a qual é denominada por impedância (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011).

O estado de hidratação e a temperatura corporal influencia a eficácia deste método, não sendo recomendado a ingestão de alimentos ou bebidas antes da realização do exame.



**Figura 5** Representação do método de bioimpedância elétrica. Fonte: Santiago e Leão, 2013

### **7.1.3. Absorciometria de raios X de dupla energia**

A absorciometria de raios X de dupla energia é o método de referência para a avaliação densidade mineral óssea, tendo nos últimos anos ganho importância como método de diagnóstico da sarcopénia, devido à sua elevada precisão. Caracteriza-se por ser um método de diagnóstico rápido (15 minutos), indolor, seguro, não invasivo, com uma

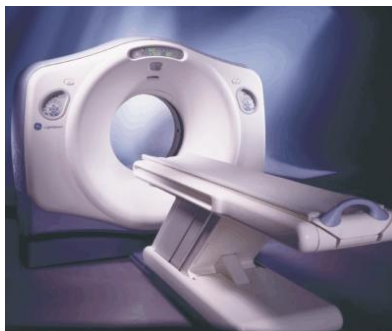
elevada precisão e exatidão, no entanto como requer a utilização de equipamento e pessoal especializado torna-se mais dispendioso do ponto de vista económico (Plank, 2005). Esta técnica tem a vantagem de permitir estimar a composição corporal total e por segmentos (cabeça, tronco e membros). Neste exame, o corpo é dividido em 3 compartimentos (massa magra, massa gorda e densidade mineral óssea) consoante o grau de penetração dos feixes de raios x (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011).

Este método assume que a água corporal total é equivalente a uma fração fixa de 73.2% de massa magra, o que contribui para erros sistemáticos, uma vez que o conteúdo em água corporal pode variar em determinadas condições patológicas. Apesar desta grande limitação, continua a ser eleito o método de referência para o diagnóstico da sarcopénia, sendo bastante utilizado na prática clínica e na investigação (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011).

#### **7.1.4. Tomografia Computorizada**

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética são métodos mais precisos do que os anteriores, no entanto como são bastante dispendiosos não são usados de forma regular no diagnóstico da sarcopénia.

A Tomografia computadorizada (TC) é um método com elevada sensibilidade e especificidade, que permite avaliar a área total de gordura e músculo, distinguindo-se dos restantes métodos de diagnóstico pelo fato de dividir e avaliar o corpo humano em secções transversais através de um aparelho denominado por tomógrafo (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011). O tomógrafo, representado na figura 6, é constituído por uma mesa móvel que se movimenta para o interior de um anel, cujo diâmetro é cerca de 70 cm, onde se encontra localizada a ampola de raios x, que emite radiações movendo-se em torno do paciente. No lado contrário, encontra-se o detetor cuja função consiste em captar a radiação e transmitir a informação ao computador ao qual se encontra conectado. A grande desvantagem deste método é a utilização de raios x, que tem um efeito nefasto sobre o organismo podendo até mesmo ser responsável pelo desenvolvimento de mutações genéticas (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011).



**Figura 6** Tomógrafo. Fonte: Mendes, 2010

### **7.1.5. Ressonância magnética**

A ressonância magnética permite avaliar a composição corporal sem o uso de radiação, tornando-se por isso um método extremamente seguro. O aparelho cria um campo magnético no organismo, fazendo com que os átomos de hidrogénio se alinhem e formem pequenos ímanes. A região examinada é atravessada por ondas rádio que quando passam pelos átomos de hidrogénio produzem uma vibração que posteriormente é detetada e enviada gerando uma imagem fotográfica do interior do corpo (William D. Mcardle, Victor L. Katch, 2011).

## **7.2. Avaliação da força muscular**

### **7.2.1. Força de extensão e flexão do joelho**

A força de extensão e flexão do joelho são indicadores da força dos membros inferiores, que estão diretamente relacionados com incapacidade física que caracteriza os indivíduos com sarcopénia (Moreland, Richardson, Goldsmith, e Clase, 2004). A dinamometria isocínética permite uma avaliação objetiva e direta da força fletora e extensora do joelho. Este método utiliza como equipamento o dinamómetro *Cybex*, ilustrado na figura 7, cuja resistência é ajustável à força aplicada pelo paciente, garantindo deste modo uma avaliação segura e adequada das capacidades de cada indivíduo. Este método é considerado o melhor para avaliar a força muscular, no entanto a disponibilidade e os custos elevados do equipamento acabam por limitar a sua utilização (D'Alessandro, Paolinelli Silveira, Saldanha dos Anjos, Aurélio da Silva, e Teixeira da Fonseca, 2005).



**Figura 7** Dinamómetro *Cybex*. Fonte: Bulzing, 2014

### 7.2.2. Força de preensão manual

A força de preensão manual é um indicador da força muscular dos membros superiores, encontrando-se fortemente relacionada com a limitação na mobilidade, compromisso cognitivo, hospitalização e morte em idosos (Bohannon, 2008).

O método de referência para a avaliação da força de preensão manual é o dinamómetro Jamar, ilustrado na figura 8. É um método relativamente simples, fornecendo uma leitura rápida e direta, medindo a força através de um sistema hidráulico hermeticamente fechado. É constituído por duas barras de aço, que se interligam. À medida que o paciente aperta as barras, estas dobram, provocando uma alteração na resistência dos aferidores. No entanto, o seu *design* constitui um impedimento para a utilização em indivíduos com artrite (Härkönen, Piirtomaa, e Alaranta, 1993). Em indivíduos com artrite, opta-se pela utilização do vigorímetro de Martin, ilustrado na figura 9, que mede a força através de três bolas de borracha, cujas dimensões diferem entre si (Desrosiers, Hébert, Bravo, e Dtil, 1995).



**Figura 8** Dinamómetro Jamar. Fonte: Shiratori e Iop, 2014



**Figura 9** Vigorímetro Martin. Fonte: D e Naranjo, 2009

### 7.3. Avaliação do desempenho físico

Os testes que são utilizados para avaliar o desempenho físico nos idosos são: *Short Physical Performance Battery*, velocidade de marcha habitual, teste *Time get-up-and-go* e o teste *Stair Climb Power test*.

#### 7.3.1. *Short Physical Performance Battery*

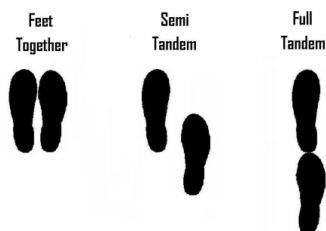
O *Short Physical Performance Battery* permite um diagnóstico mais completo, uma vez que avalia parâmetros como equilíbrio, a marcha, força e a resistência dos idosos.

Trata-se de um teste de equilíbrio, no qual se avalia a habilidade dos idosos em manter o equilíbrio durante 10 segundos nas três posições a seguir descritas, e que se encontram ilustradas na figura 10 (Guralnik et al., 1994):

*Side-by-side* – esta posição consiste em colocar os dois pés em paralelo.

*Semi-tandem* – nesta posição, um dos pés é colocado à retaguarda.

*Tandem* – Consiste em colocar os dois pés paralelamente e posteriormente colocar um dos pés numa posição dianteira.



**Figura 10** Representação das várias posições do teste de equilíbrio. Fonte: Prove, 2013

O *Short Physical Performance Battery*, engloba ainda um teste através do qual se procede à avaliação do tempo que o idoso demora a sentar e a levantar de uma cadeira, sem no entanto recorrer ao auxílio das mãos como forma de apoio. Este teste é repetido durante 5 vezes, encontrando-se representado na figura 11 (Guralnik et al., 1994).



**Figura 11** Representação do teste de avaliação do tempo necessário para um idoso se levantar de uma cadeira sem o auxílio das mãos. Fonte: Prove, 2013

O *8 Foot up and go*, representado na figura 12, avalia o tempo que o idoso demora a levantar-se de uma cadeira e a percorrer 2.44 metros voltando no final à posição inicial. Trata-se de um método de avaliação do equilíbrio dinâmico (Jones e Rikli, 2002).



**Figura 12** Representação do teste 8 Foot up and go. Fonte: Jaluniya, 2012

### 7.3.2. Velocidade de marcha habitual

Apesar da velocidade de marcha, corresponder a um parâmetro avaliado no teste *Short Physical Performance Battery*, este pode ser efetuado de forma isolada para o diagnóstico da sarcopénia. O teste de velocidade de marcha é fiável, simples e de fácil execução. É um indicador preditivo de incapacidade física quando assume valores inferiores a 1 m/s (Novaes, Miranda, e Dourado, 2011).

### **7.3.3. Teste *get-up-and-go***

Neste teste é avaliado o equilíbrio dinâmico, através da avaliação do tempo necessário para que o indivíduo se levante de uma cadeira, sem o auxílio das mãos, e percorra uma determinada distância, voltando no final à posição inicial e repetindo este processo durante 5 vezes (Mathias, Nayak, e Isaacs, 1986).

### **7.3.4. Teste *Stair Climb Power***

É um teste simples, eficaz e sem grandes custos, que permite avaliar a força muscular dos membros inferiores. O indivíduo é incentivado a subir e descer um lance de 10 escadas, conforme ilustra a figura 13 (Roig, Eng, MacIntyre, Road, e Reid, 2010).



**Figura 13** Representação do teste *Stair Climb Power*. Fonte: Lee, 2012

## 8. TRATAMENTO

### 8.1. Nutrição

O estado nutricional dos indivíduos desempenha um papel importante no desenvolvimento da sarcopénia, observando-se um declínio na massa muscular e um compromisso funcional nos indivíduos com carências nutricionais (Hickson, 2006). A alimentação dos idosos revela-se pobre do ponto de vista proteico e nutricional.

A síntese proteica sofre um aumento de 50% quando são ingeridas aproximadamente 30 gramas de proteínas, no entanto quando se administram doses inferiores a 20 gramas, ou quando se consome de forma simultânea proteínas e hidratos de carbono, não se verifica qualquer efeito sobre a síntese proteica (Symons et al., 2007). Os hidratos de carbono são responsáveis por promover um aumento na resistência à insulina, exercendo um efeito inibitório sobre a capacidade anabólica das proteínas (Paddon-jones e Rasmussen, 2009).

Os suplementos proteicos por si só, não estimulam o anabolismo proteico nos idosos, no entanto a síntese proteica é potenciada quando associados ao exercício físico de resistência (Little e Phillips, 2009). A dose diária recomendada de proteínas é suficiente para satisfazer as necessidades metabólicas dos adultos jovens, no entanto nos idosos devido a um aumento na resistência anabólica, são necessárias doses mais elevadas de proteínas para que haja estimulação da síntese proteica. Deste modo, considera-se que a dose diária recomendada, no caso dos idosos, deveria ser aumentada para 1.2-1.5 g/Kg (Morley, 2008). Embora efeitos adversos como náuseas e diarreia tenham sido associados a dietas com elevado teor proteico, não existem evidências de que esta comprometa a função renal (Paddon-jones, Short, Campbell, Volpi, e Wolfe, 2008).

São os aminoácidos essenciais, como a leucina, que promovem um aumento do anabolismo proteico e consequentemente um aumento da massa muscular (Volpi, Kobayashi, Sheffield-moore, e Mittendorfer, 2011). Suplementos alimentares que não apresentem na sua constituição doses adequadas de leucina não irão exercer qualquer efeito sobre a síntese proteica (Rieu et al., 2007). O consumo diário de 7,5g de aminoácidos essenciais durante três meses, promove um aumento de aproximadamente 4% de massa muscular, no entanto não exerce qualquer efeito sobre a força muscular

(Dillon et al., 2009). A leucina é um aminoácido essencial, que por estimulação da liberação da insulina promove um aumento da síntese proteica e a diminuição da degradação proteica (Paddon-jones e Rasmussen, 2009). A leucina pode ser obtida a partir de alimentos como soja, lentilhas, feijão-frade, carne branca, amendoins e salmão.

O consumo de antioxidantes, oriundos de alimentos como o feijão, batata, mirtilo, ameixas, cerejas, framboesas, amoras e nozes previnem a formação de radicais livres contribuindo para a prevenção da sarcopénia (Halvorsen et al., 2002). A vitamina C, E, carotenoides, flavonoides, ubiquitina, cobre, ferro, manganésio, selénio e o zinco, presentes nos alimentos acima descritos, atuam como co-fatores enzimáticos exercendo um efeito protetor contra os danos provocados pelo *stress* oxidativo. Os carotenoides previnem o desenvolvimento de incapacidade física nos idosos, uma vez que melhoram a força de extensão do joelho e a força de preensão manual (Lauretani, Semba, Bandinelli, Dayhoff-Brannigan, Giacomini, et al., 2008; Lauretani, Semba, Bandinelli, Dayhoff-Brannigan, Lauretani, et al., 2008). Uma alimentação rica em frutas e vegetais pode contribuir para um aumento das concentrações séricas de potássio e magnésio. O potássio promove um aumento da massa muscular, devido ao seu efeito inibitório na acidose metabólica (Dawson-hughes, Harris, e Ceglia, 2008; Fiatarone et al., 1990).

Níveis elevados de magnésio melhoram a força e a potência dos membros inferiores, contribuindo também para um aumento da massa muscular esquelética (Dominguez et al., 2009; Scott, Blizzard, Fell, Giles, e Jones, 2010). Carências nos níveis de selénio têm sido associados a um aumento da probabilidade de compromisso da força muscular (L Ferrucci et al., 2007)

O ácido ursólico encontra-se presente na casca da maçã, e através da sua ação anabólica promove um aumento da massa muscular e um declínio na gordura corporal (Kunkel et al., 2011). O consumo diário de maçãs com casca em associação com a prática regular de exercício físico contribuem para um aumento significativo da massa muscular (Peng, Chan, Huang, Yu, e Chen, 2011).

O ómega 3, presente na sardinha, atum, sementes de chia e linhaça e nas nozes, possui propriedades anti-inflamatórias, prevenindo os efeitos do TNF- $\alpha$  na diferenciação muscular (Magee, Pearson, e Allen, 2008). A creatina é um aminoácido obtido a partir de alimentos como a carne, estimando-se que por cada quilograma estejam presentes 5

gramas de creatina. A creatina promove um aumento dos níveis de fosfocreatina, que por sua vez promove a formação de ATP, necessário para a contração muscular (Tarnopolsky e Safdar, 2008). A creatina também desempenha um papel importante na sarcopénia, ao inibir a miostatina que exerce um efeito inibitório na formação do tecido muscular (Thomas et al., 2000).

A vitamina D desempenha um papel importante na síntese proteica, contribuindo também para a manutenção da integridade funcional dos idosos, assim como contribui para uma redução do número de quedas (Morley et al., 2010). Os idosos apresentam carências na vitamina D, devido ao fato de durante o envelhecimento ocorrer um declínio no número de recetores da vitamina D 1,25 (forma ativa da vitamina D), o que promove uma redução da síntese proteica (Bischoff-Ferrari et al., 2004). Idosos com deficiência na vitamina D apresentam atrofia nas fibras musculares tipo II (Janssen, Samson, e Verhaar, 2002). A vitamina D contribui para uma redução no número de quedas, melhorando o equilíbrio nos idosos (Mowé, Haug, e Bøhmer, 1999). Níveis elevados de vitamina D promovem um aumento da força muscular, tendo-se verificado uma melhoria do desempenho dos idosos na realização das tarefas quotidianas como subir um lance de escadas ou caminhar (Bischoff-Ferrari et al., 2004; Mowé et al., 1999). A ingestão diária de 700 IU de vitamina D promove uma redução de 19% do risco de quedas em idosos (Bischoff-Ferrari et al., 2009).

A *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Diseases* recomenda, como medida preventiva da sarcopénia, a ingestão diária de vitamina D (Morley et al., 2010). O efeito benéfico da vitamina D na prevenção da osteoporose já é bem conhecido, no entanto são necessários mais estudos sobre o impacto da vitamina D na prevenção da sarcopénia (Recker et al., 2006).

## **8.2.Exercício**

A prática de exercício físico regular pode retardar a perda de massa e força muscular durante o envelhecimento, contribuindo para a prevenção da sarcopénia. Durante o envelhecimento, o peso permanece praticamente inalterável, no entanto profundas alterações ocorrem na composição corporal, verificando-se a substituição do tecido muscular pelo tecido adiposo (Raguso et al., 2006).

### **8.2.1. Exercícios aeróbios**

A prática de exercícios aeróbios como nadar, correr, jogar ténis e praticar desportos náuticos são recomendados pela *American Heart Association* como medida preventiva de patologias cardiovasculares. Apesar destes exercícios apresentarem uma intensidade moderada a elevada, não promovem alterações significativas na composição corporal. Os exercícios aeróbios melhoram a tolerância à glucose, estimulam a atividade enzimática mitocondrial para além de promoverem uma sensação de bem-estar psicológico (Beere, Russell, Morey, Kitzman, e Higginbotham, 1999; Proctor, Sinning, Walro, Sieck, e Lemon, 1995).

### **8.2.2. Exercícios de resistência e potência**

Durante o envelhecimento, o declínio na potência muscular ocorre mais rapidamente do que a força muscular (Perry, Carville, Smith, Rutherford, e Newham, 2007). Nos exercícios de resistência, os músculos são contraídos sobre a ação de uma resistência externa, estimulando deste modo a hipertrofia muscular e o aumento da força muscular (Miszko et al., 2003). Apesar deste tipo de exercícios não promover um aumento da potência muscular, contribui embora não seja de uma forma significativa, para uma melhoria do desempenho dos idosos nas tarefas quotidianas (Fielding et al., 2002). A perda de potência muscular resulta da diminuição no número de unidades motoras comprometendo as capacidades motoras dos indivíduos.

A prática de exercícios de potência, 2 a 3 vezes por semana, melhoram a potência e a força muscular. A potência muscular desempenha um papel importante na prevenção de quedas, encontrando-se fortemente relacionada com as capacidades funcionais dos membros inferiores (Bean et al., 2003; Suzuki, Bean, e Fielding, 2001).

### **8.3. Terapêutica Hormonal**

#### **8.3.1. Testosterona**

A partir dos 30 anos os níveis de testosterona total e da testosterona biodisponível decrescem 1% e 2% respetivamente por década, constando-se também que os seus efeitos anabólicos tornam-se mais fracos com o envelhecimento (Feldman et al., 2002)

A testosterona quando administrada nos idosos numa dosagem similar às suas concentrações séricas nos adultos jovens, promove um aumento da massa muscular, da densidade mineral óssea e do estado cognitivo, não exercendo qualquer efeito sobre a força muscular (Emmelot-vonk, Verhaar, e Bosch, 2008; Morley e Perry, 2000). O efeito sobre a força muscular, apenas ocorre quando administrada em doses subterapêuticas, o que promove um aumento do risco de desenvolvimento de patologias a nível cardiovascular, assim como um aumento da probabilidade de desenvolver cancro da próstata (Borst et al., 2007; Parsons et al., 2005). Parsons et al (2005) reportaram que níveis elevados da testosterona biodisponível aumentam a probabilidade de desenvolvimento de cancro da próstata (Parsons et al., 2005). Como os efeitos adversos superam os benefícios terapêuticos da testosterona, atualmente não se recorre a esta hormona como medida terapêutica da sarcopénia (Bhasin e Buckwalter, 2001). São utilizadas outras alternativas terapêuticas, como a MENT e SARMS que exercem o mesmo efeito anabólico sobre a massa muscular que a testosterona sem no entanto apresentar efeitos adversos (Li et al., 2007; Venken et al., 2005).

#### **8.3.2. Hormona de crescimento**

O envelhecimento é marcado por uma redução na libertação da hormona de crescimento pela glândula pituitária, o que contribui para uma diminuição da síntese de IGF-1. Como a hormona de crescimento desempenha um papel importante no crescimento e na diferenciação muscular, estimulando o anabolismo muscular a partir da libertação da IGF-1, uma deficiência nos seus níveis circulatórios resulta numa perda de massa muscular e num aumento do tecido adiposo (Roemmich, Huerta, Sundaresan, e Rogol, 2001).

O tratamento do hipopituitarismo com a hormona de crescimento em adultos jovens, tem demonstrado eficiência, medida em que promove um aumento da massa e da força muscular, no entanto o seus efeitos nos idosos não são similares. Quando administrada em idosos, a hormona de crescimento promove um aumento, embora não seja significativo, na massa muscular no entanto, não existem evidências da sua ação sobre a força muscular (Borst, 2004; Yarasheski, Zachwieja, Campbell, e Bier, 1995).

A hormona de crescimento possui vários efeitos adversos como retenção de líquidos, edema, artralgia e aumento da resistência à insulina, o que constitui uma limitação para a sua utilização na prática clínica (Giannoulis, Martin, Nair, Umpleby, e Sonksen, 2012). Atualmente não se utiliza esta hormona no tratamento da sarcopénia, devido a sua falta de eficácia e aos seus efeitos adversos, tendo-se recorrido a outras alternativas terapêuticas que promovem uma melhoria da massa e da força muscular, sem no entanto comprometer a saúde dos idosos.

A administração do fator libertador da hormona de crescimento demonstrou ser eficiente no combate da perda de força muscular em idosos, através da estimulação da síntese da hormona de crescimento (Borst, 2004; Brodsky, Balagopal, e Nair, 1996). Como a sua eficácia no aumento da massa e da força muscular em idosos com sarcopénia não é significativo e como lhe estão associados vários efeitos adversos, não é recomendada a sua utilização sozinha ou em associação com hormonas sexuais nos idosos.

### **8.3.3. Dehidroepiandrosterona**

A DHEA é uma hormona esteroide sintetizada pela glândula supra-renal, funcionando como intermediário metabólico para a formação das hormonas sexuais. A partir dos 20 anos e até aos 80 anos, os níveis da DHEA sofrem uma redução de 10% por década (Mo, Lu, e Simon, 2006). Esta hormona possui uma função própria e independente das hormonais sexuais nas quais é metabolizada, que apesar de não estar totalmente esclarecida pensa-se estar relacionada com uma função como co-adjuvante no aumento da força muscular (Mo et al., 2006). O exercício físico regular contribui para um aumento da produção de DHEA, no entanto a sua ação sobre o aumento da massa e da

força muscular nos idosos não está totalmente esclarecida (Baker, Karan, e Kenny, 2011; Copeland, Consitt, e Tremblay, 2002; Filaire, Duché, e Lac, 1998).

Estudos demonstraram que o consumo diário de 50 mg por dia em indivíduos com mais de 40 anos de idade durante 6 meses, promove um declínio pouco significativo nos níveis de HDL nas mulheres, um aumento das concentrações séricas de IGF-1, no entanto quando a dose é aumentada para 100 mg não são evidenciadas quaisquer alterações na composição corporal (Flynn, Weaver-Osterholtz, Sharpe-Timms, Allen, e Krause, 1999). Apesar de não contribuir para um aumento da massa e da força muscular, estudos demonstraram que melhora a densidade mineral óssea em mulheres com mais de 70 anos, não existindo evidências de efeitos adversos (Baulieu et al., 2000). Como os benefícios da DHEA sobre a força e função muscular são inconclusivos, não se recomenda a sua utilização no tratamento da sarcopénia (Baker et al., 2011).

#### **8.4. Terapêutica Farmacológica**

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECAS) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, utilizados no tratamento da hipertensão arterial, demonstram eficácia na melhoria do desempenho físico assim como na prevenção da perda de massa muscular. Estudos demonstraram que os IECAs têm um efeito protetor contra a incapacidade física, melhorando a força extensora do joelho e a velocidade de marcha (Onder et al., 2002; Vescovo et al., 1998).

O losartan exerce um efeito protetor contra a atrofia muscular mediando a ativação da via mTOR (Burks et al., 2011). O telmisartan melhora a função muscular esquelética e reduz o tecido adiposo através da ativação da via PPAR-delta dependente (He et al., 2010).

O alopurinol, inibidor da xantina oxidase, utilizado no tratamento da hiperuricemia demonstrou exercer um efeito na disfunção contrátil provocada pela perda de força dos membros inferiores (Matuszczak, Arbogast, e Reid, 2004). Este fármaco promove ainda um aumento da força isométrica máxima nos músculos fletores do pé (Ryan, Jackson, Hao, Leonard, e Alway, 2011).

O resveratrol protege a mitocôndria dos danos provocados pelo *stress* oxidativo, através da ativação da PGC-1 $\alpha$  (Shin, Cho, e Kim, 2009). O PGC-1 $\alpha$  é um co-ativador da

transcrição, responsável por estimular a biogénese mitocondrial, regular o metabolismo de lípidos e hidratos de carbono e promover a remodelação do tecido muscular esquelético (Liang e Ward, 2006). A expressão do PGC-1 $\alpha$ , induzida por estímulos como o frio e o exercício físico, encontra-se diminuída durante o envelhecimento (Derbré et al., 2012). O resveratrol demonstrou eficácia na prevenção da disfunção mitocondrial, podendo deste modo ser uma boa opção no tratamento da sarcopénia, no entanto são necessários mais estudos que demonstrem a sua eficácia no tratamento desta síndrome geriátrica (Derbré et al., 2012).

Com o aumento dos níveis dos fatores inflamatórios durante o envelhecimento contribuem para a etiologia e patogénese da sarcopénia, a utilização de farmácia anti-inflamatórios poderá constituir uma boa opção para retardar a progressão desta síndrome geriátrica.

A talidomida provou ser eficaz no aumento da massa muscular em indivíduos com SIDA, no entanto nunca foi calculado o risco/benefício da sua utilização em doentes com sarcopénia (Haslett et al., 1997).

A miostatina, também designada de fator 8 de crescimento e diferenciação, exerce um efeito inibitório sobre o crescimento muscular, sendo a sua inibição uma estratégia utilizada para aumentar a massa muscular (Artaza et al., 2005). Os inibidores da miostatina inibem os fatores regulatórios da miogénese que são responsáveis pela promoção da diferenciação e proliferação dos miócitos, aumentando deste modo a massa muscular (Siriatt et al., 2007).

Em 2008, foi descoberto um anticorpo geneticamente modificado (MYO-029) que reconhece a miostatina e a bloqueia, no entanto os ensaios clínicos com este anticorpo não demonstraram uma melhoria significativa na distrofia muscular (Wagner et al., 2008)

## **9. CONCLUSÃO**

Em Portugal, e de acordo com os censos de 2011, a população idosa representa 19% dos efetivos populacionais prevendo-se que em 2050 passe a representar 32% do total da população (INE, 2011).

A principal causa de lesão nos idosos são as quedas, sendo estas responsáveis pelo desenvolvimento de concussões, contusões e hematomas. Tendo em conta o perfil demográfico da população idosa em Portugal, torna-se particularmente relevante a caracterização das incapacidades funcionais desta faixa etária. Segundo dados da Direção Geral da Saúde (DGS), no ano de 2006, as fraturas do colo do fémur foram responsáveis por gastos hospitalares na ordem dos 52 milhões de euros (Branco, Felicíssimo, e Monteiro, 2009).

Atendendo ao facto de a Sarcopénia ser a uma das principais causas de perda da mobilidade nos idosos e tendo em conta o perfil demográfico dos idosos em Portugal, torna-se particularmente relevante a prevenção desta síndrome geriátrica, não só como forma de melhorar a qualidade de vida dos idosos mas também do ponto de vista económico, uma vez que são gastos milhares de euros com o internamento de idosos provocados por quedas, e que poderiam ser prevenidos se tomadas os devidos cuidados durante o envelhecimento.

Em suma, a Sarcopénia é uma síndrome que se prevenida pode contribuir para uma melhoria significativa das capacidades funcionais dos idosos promovendo um envelhecimento com uma maior independência e qualidade de vida.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- Ali, S., e Garcia, J. M. (2014). Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*, 60(4), 294–305. doi:10.1159/000356760
- Anderson, R., e Prolla, T. (2009). PGC-1 $\alpha$  in aging and anti-aging interventions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790(10), 1059–1066.
- Apel, P. J., Ma, J., Callahan, M., Northam, C. N., Alton, T. B., Sonntag, W. E., e Li, Z. (2010). Effect of locally delivered IGF-1 on nerve regeneration during aging: An experimental study in rats. *Muscle e Nerve*, 41(3), 335–341.
- Artaza, J. N., Bhasin, S., Magee, T. R., Reisz-Porszasz, S., Shen, R., Groome, N. P., ... Gonzalez-Cadavid, N. F. (2005). Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*, 146(8), 3547–3557.
- Aubertin-Leheudre, M., Lord, C., Goulet, É. D., Khalil, A., e Dionne, I. J. (2006). Effect of Sarcopenia on Cardiovascular Disease Risk Factors in Obese Postmenopausal Women. *Obesity*, 14(12), 2277–2283.
- Baker, W. L., Karan, S., e Kenny, A. M. (2011). Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(6), 997–1002.
- Banker, B. Q., Kelly, S. S., e Robbins, N. (1983). Neuromuscular transmission and correlative morphology in young and old mice. *The Journal of Physiology*, 339(1), 355–377.
- Baulieu, E. E., Thomas, G., Legrain, S., Lahlou, N., Roger, M., Debuire, B., ... Forette, F. (2000). Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4279–4284. doi:10.1097/00006254-200011000-00018
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., ... Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755–763.
- Baumgartner, R. N., Waters, D. L., Gallagher, D., Morley, J. E., e Garry, P. J. (1999). Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of Ageing and Development*, 107(2), 123–136.
- Bean, J. F., Leveille, S. G., Kiely, D. K., Bandinelli, S., Guralnik, J. M., e Ferrucci, L. (2003). A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: which influences mobility more? *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(8), 728–733.

- Beere, P. a., Russell, S. D., Morey, M. C., Kitzman, D. W., e Higginbotham, M. B. (1999). Aerobic Exercise Training Can Reverse Age-Related Peripheral Circulatory Changes in Healthy Older Men. *Circulation*, 100(10), 1085–1094.
- Belluardo, N., Westerblad, H., Mudó, G., Casabona, A., Bruton, J., Caniglia, G., ... Ibáñez, C. F. (2001). Neuromuscular Junction Disassembly and Muscle Fatigue in Mice Lacking Neurotrophin-4. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 18(1), 56–67.
- Bhasin, S., e Buckwalter, J. G. (2001). Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *Journal of Andrology*, 22(5), 718–31.
- Binnerts, A., Deurenberg, P., Swart, G. R., Wilson, J. H., e Lamberts, S. W. (1992). Body composition in growth hormone-deficient adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), 918–923.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Borchers, M., Gudat, F., Dürmüller, U., Stähelin, H. B., e Dick, W. (2004). Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(2), 265–269.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., Hu, F. B., Zhang, Y., Karlson, E. W., e Dawson-Hughes, B. (2004). Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(3), 752–758.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W., Wong, J., Giovannucci, E., Dietrich, T., e Dawson-Hughes, B. (2005). Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA*, 293(18), 2257–2264.
- Bohannon, R. W. (2008). Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 31(1), 3–10.
- Boland, R. (1986). Role of Vitamin D in Skeletal Muscle Function. *Endocrine Reviews*, 7(4), 434–448.
- Borst, S. E. (2004). Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and Ageing*, 33(6), 548–555.
- Borst, S. E., Conover, C. F., Carter, C. S., Gregory, C. M., Marzetti, E., Leeuwenburgh, C., ... Wronski, T. J. (2007). Anabolic effects of testosterone are preserved during inhibition of 5alpha-reductase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), 507–514.
- Branco, J., Felicíssimo, P., e Monteiro, J. (2009). A epidemiologia e o impacto socio-económico das fracturas da extremidade proximal do fêmur. Uma reflexão sobre o padrão actual de tratamento da osteoporose grave. *Orgão Oficial Da Sociedade Portuguesa de Reumatologia- Acta Reumatol Port*, 34, 475–485.
- Brender, E. (2006). Fitness for older people. *JAMA*, 296(2), 242. Disponível em <http://archpsyc.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/5310/JPG0712.pdf>

Brodsky, I. G., Balagopal, P., e Nair, K. S. (1996). Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism*, 81(10), 3469–3475.

Brunton, L. L., Lazo, J. S., e Parker, K. L. (2009). Hormônios e seus antagonistas. In McGraw-Hill (Ed.), *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* (11th ed., pp. 1424–1425). Rio de Janeiro.

Bulzing, R. (2014). Kinesio taping e ângulo Q do joelho. Disponível em <http://futurofisioterapia.blogspot.pt/2014/04/kinesio-taping-e-angulo-q-do-joelho.html>

Burks, T. N., Andres-Mateos, E., Marx, R., Mejias, R., Van Erp, C., Simmers, J. L., ... Cohn, R. D. (2011). Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Science Translational Medicine*, 3(82), 82ra37.

Cao, Z., Wanagat, J., McKiernan, S. H., e Aiken, J. M. (2001). Mitochondrial DNA deletion mutations are concomitant with ragged red regions of individual, aged muscle fibers: analysis by laser-capture microdissection. *Nucleic Acids Research*, 29(21), 4502–4508.

Ceballos, D., Cuadras, J., Verdú, E., e Navarro, X. (1999). Morphometric and ultrastructural changes with ageing in mouse peripheral nerve. *Journal of Anatomy*, 195(4), 563–576.

Ceglia, L. (2008). Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Molecular Aspects of Medicine*, 29(6), 407–14. doi:10.2144/000113757

Chen, Y., Zajac, J. D., e MacLean, H. E. (2005). Androgen regulation of satellite cell function. *The Journal of Endocrinology*, 186(1), 21–31. doi:10.1677/joe.1.05976

Coggan, A. R., Spina, R. J., King, D. S., Rogers, M. A., Brown, M., Nemeth, P. M., e Holloszy, J. O. (1992). Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60-to 70-year-old men and women. *Journal of Applied Physiology*, 72(5), 1780–1786.

Conley, K., Marcinek, D., e Villarin, J. (2007). Mitochondrial dysfunction and age. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 10(6), 688–692.

Copeland, J. L., Consitt, L. A., e Tremblay, M. S. (2002). Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(4), B158–B165.

Cosquéric, G., Sebag, A., Ducolombier, C., Thomas, C., Piette, F., e Weill-Engerer, S. (2006). Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *British Journal of Nutrition*, 96(5), 895–901.

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4), 412–23. doi:10.1093/ageing/afq034.

- D'Alessandro, R. L., Paolinelli Silveira, E. A., Saldanha dos Anjos, M. T., Aurélio da Silva, A., e Teixeira da Fonseca, S. (2005). Análise da associação entre a dinamometria isocinética da articulação do joelho e o salto horizontal unipodal, hop test, em atletas de voleibol. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 11(5), 255–258. doi:10.1590/S1517-86922005000500005
- Dawson-Hughes, B. (2008a). Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(3), 662–665.
- Dawson-Hughes, B. (2008b). Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 537–540.
- Daynes, R. A., Araneo, B. A., Ershler, W. B., Maloney, C., Li, G. Z., e Ryu, S. Y. (1993). Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *The Journal of Immunology*, 150(12), 5219–5230.
- Derbré, F., Gomez-Cabrera, M. C., Nascimento, A. L., Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V. E., Tresguerres, J. a F., ... Viña, J. (2012). Age associated low mitochondrial biogenesis may be explained by lack of response of PGC-1 $\alpha$  to exercise training. *Age*, 34(3), 669–79. doi:10.1007/s11357-011-9264-y
- Desrosiers, J., Hébert, R., Bravo, G., e Dtil, E. (1995). Comparison of the Jamar dynamometer and the Martin vigorimeter for grip strength measurements in a healthy elderly population. *Scand J Rehabil Med*, 27(3), 137–43.
- Dillon, E. L., Sheffield-moore, M., Paddon-jones, D., Gilkison, C., Sanford, A. P., Casperson, S. L., ... Urban, R. J. (2009). Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1630–1637. doi:10.1210/jc.2008-1564
- Dionne, I., Kinaman, K., e Poehlman, E. (2000). Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *The Journal of Nutrition, Health e Aging*, 4(3), 156–61.
- Doherty, T. J., Vandervoort, A. A., Taylor, A. W., e Brown, W. F. (1993). Effects of motor unit losses on strength in older men and women. *Journal of Applied Physiology*, 74(2), 868–874.
- Dominguez, L. J., Barbagallo, M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bos, A., Corsi, A. M., ... Ferrucci, L. (2006). Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(2), 419–426.
- Edström, E., Altun, M., Bergman, E., Johnson, H., Kullberg, S., Ramírez-León, V., e Ulfhake, B. (2007). Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiology e Behavior*, 92(1–2), 129–135. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.040

Emmelot-Vonk, M. H., Verhaar, H. J. J., Nakhai Pour, H. R., Aleman, A., Lock, T. M. T. W., Bosch, J. L. H. R., ... van der Schouw, Y. T. (2008). Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(1), 39–52.

Escalona, P., Naranjo, J., Lagos, V., e Solís, F. (2009). Parámetros de normalidad en fuerzas de prensión de mano en sujetos de ambos sexos de 7 a 17 años de edad. *Revista Chilena de Pediatría*, 80(5), 435–443.

Evans, W. (1997). Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia. *The Journal of Nutrition*, 127(5), 998–1003.

Evans, W. J., e Campbell, W. W. (1993). Sarcopenia and Age-Related in Body Composition and Functional Capacity. *The Journal of Nutrition*, 123(2), 465–468.

Fahim, M. A., e Robbins, N. (1982). Ultrastructural studies of young and old mouse neuromuscular junctions. *Journal of Neurocytology*, 11(4), 641–656. doi:10.1007/BF01262429

Faminem.(2014). Avaliações Físicas.Disponível em <http://faminem.com/2011/09/25/avaliacoes-fisicas/avaliacao-fisica/>

Feldman, H. a, Longcope, C., Derby, C. a, Johannes, C. B., Araujo, A. B., Coviello, A. D., ... McKinlay, J. B. (2002). Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2), 589–98.

Ferrucci, L., Lauretani, F., Semba, R. D., Bandinelli, S., Ray, A. L., e Guralnik, J. M. (2007). Association of low plasma selenium concentrations with poor muscle strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(2), 347–352.

Ferrucci, L., Penninx, B. W. J. H., Volpato, S., Harris, T. B., Bandeen-Roche, K., Balfour, J., ... Guralnik, J. M. (2002). Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(12), 1947–1954.

Fiatarone, M. A., Marks, E. C., Ryan, N. D., Meredith, C. N., Lipsitz, L. A., e Evans, W. J. (1990). High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA*, 263(22), 3029–3034.

Fielding, R. A., LeBrasseur, N. K., Cuoco, A., Bean, J., Mizer, K., e Fiatarone Singh, M. A. (2002). High-velocity resistance training increases skeletal muscle peak power in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(4), 655–662.

Filaire, E., Duché, P., e Lac, G. (1998). Effects of amount of training on the saliva concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone and on the dehydroepiandrosterone: Cortisol concentration ratio in women over 16 weeks of training. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 78(5), 466–471.

- Flynn, M. A., Weaver-Osterholtz, D., Sharpe-Timms, K. L., Allen, S., e Krause, G. (1999). Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(5), 1527–1533.
- Friedman, P. J., Campbell, A. J., e Caradoc-Davies, T. H. (1985). Prospective trial of a new diagnostic criterion for severe wasting malnutrition in the elderly. *Age and Ageing*, 14(3), 149–154.
- Fukagawa, N. K., Bandini, L. G., e Young, J. B. (1990). Effect of age on body composition and resting metabolic rate. *The American Journal of Physiology*, 259(2 Pt 1), E233–E238.
- Gallagher, D., Visser, M., De Meersman, R. E., Sepúlveda, D., Baumgartner, R. N., Pierson, R. N., ... Heymsfield, S. B. (1997). Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol*, 83(1), 229–239.
- Garcia-Valles, R., Gomez-Cabrera, M. C., Rodriguez-Mañas, L., Garcia-Garcia, F. J., Diaz, A., Noguera, I., ... Viña, J. (2013). Life-long spontaneous exercise does not prolong lifespan but improves health span in mice. *Longevity e Healthspan*, 2(1), 14.
- Geffken, D. F., Cushman, M., Burke, G. L., Polak, J. F., Sakkinen, P. A., e Tracy, R. P. (2001). Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *American Journal of Epidemiology*, 153(3), 242–250.
- Giannoulis, M. G., Martin, F. C., Nair, K. S., Umpleby, A. M., e Sonksen, P. (2012). Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocrine Reviews*, 33(3), 314–377.
- Girasole, G., Giuliani, N., Modena, A. B., Passeri, G., e Pedrazzoni, M. (1999). Oestrogens prevent the increase of human serum soluble interleukin-6 receptor induced by ovariectomy in vivo and decrease its release in human osteoblastic cells in vitro. *Clinical Endocrinology*, 51(6), 801–807.
- Gonzalez, M., Ruggiero, F. P., Chang, Q., Shi, Y.-J., Rich, M. M., Kraner, S., e Balice-Gordon, R. J. (1999). Disruption of TrkB-Mediated Signaling Induces Disassembly of Postsynaptic Receptor Clusters at Neuromuscular Junctions. *Neuron*, 24(3), 567–583.
- Gonzalvez, F., e Gottlieb, E. (2007). Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 12(5), 877–885. doi:10.1007/s10495-007-0718-8
- Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M., Schwartz, A. V., ... Newman, A. B. (2006). The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(10), 1059–1064.
- Grimby, G., e Saltin, B. (1983). The ageing muscle. *Clinical Physiology*, 3(3), 209–218.

- Guillet, C., Prod'homme, M., Balage, M., Gachon, P., Giraudet, C., Morin, L., ... Boirie, Y. (2004). Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(13), 1586–1587.
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., ... Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85–M94.
- Halvorsen, B. L., Holte, K., Myhrstad, M. C. W., Barikmo, I., Hvattum, E., Remberg, S. F., ... Blomhoff, R. (2002). A Systematic Screening of Total Antioxidants in Dietary Plants 1. *The Journal of Nutrition*, 132(3), 461–471.
- Härkönen, R., Piirtomaa, M., e Alaranta, H. (1993). Grip strength and hand position of the dynamometer in 204 Finnish adults. *J Hand Surgery*, 18(1), 129–132.
- Harman, D. (1956). Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298–300.
- Harman, D. (1972). The biologic clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society*, 20(4), 145–147.
- Haslett, P., Hempstead, M., Seidman, C., Diakun, J., Vasquez, D., Freedman, V. H., e Kaplan, G. (1997). The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 13(12), 1047–1054.
- He, H., Yang, D., Ma, L., Luo, Z., Ma, S., Feng, X., ... Zhu, Z. (2010). Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-delta-dependent pathways. *Hypertension*, 55(4), 869–879.
- Hickson, M. (2006). Malnutrition and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 82(963), 2–8. doi:10.1136/pgmj.2005.037564
- Huang, E., e Reichardt, L. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677–736.
- Hughes, V. A., Frontera, W. R., Wood, M., Evans, W. J., Dallal, G. E., Roubenoff, R., e Fiatarone, S. M. (2001). Longitudinal Muscle Strength Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(5), B209–B217. doi:10.1093/gerona/56.5.B209
- INE. (2011). Estrutura Etária. Disponível em <http://censos.ine.pt/>

- Jacobsen, D. E., Samson, M. M., Kezic, S., e Verhaar, H. J. (2007). Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*, 58(1), 7–18. doi:10.1016/j.maturitas.2007.04.012
- Jacques, P. F., Felson, D. T., Tucker, K. L., Mahnken, B., Wilson, P. W., Rosenberg, I. H., e Rush, D. (1997). Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(4), 929–936.
- Jaluniya, D. (2012). Senior Fitness Test - Functional Fitness Testing. Disponível em <http://fitnesspedia.wordpress.com/2012/09/16/senior-fitness-test-functional-fitness-testing/>
- Janssen, H. C., Samson, M. M., e Verhaar, H. J. (2002). Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(4), 611–615.
- Janssen, I. (2006). Influence of sarcopenia on the development of physical disability: The cardiovascular health study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(1), 56–62.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., e Ross, R. (2002a). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889–896.
- Jozsi, A. C., Campbell, W. W., Joseph, L., Davey, S. L., e Evans, W. J. (1999). Changes in Power with Resistance Training in Older and Younger Men and Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(11), M591–M596. doi:10.1093/gerona/54.11.M591
- Karakelides, H., e Nair, K. (2005). Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Current Topics in Developmental Biology*, 68, 123–148.
- Kim, J., Heshka, S., Gallagher, D., Kotler, D. P., Mayer, L., Albu, J., ... Heymsfield, S. B. (2004). Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. *Journal of Applied Physiology*, 97(2), 655–660.
- Kohort, W., e Holloszy, J. (1995). Loss of skeletal muscle mass with aging: effect on glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50, 68–72.
- Kunkel, S. D., Suneja, M., Ebert, S. M., Bongers, K. S., Fox, D. K., Malmberg, S. E., ... Adams, C. M. (2011). mRNA Expression Signatures of Human Skeletal Muscle Atrophy Identify a Natural Compound that Increases Muscle Mass. *Cell Metabolism*, 13(6), 627–638. doi:10.1016/j.cmet.2011.03.020
- Kurokawa, K., Mimori, Y., Tanaka, E., Kohriyama, T., e Nakamura, S. (1999). Age-Related Change in Peripheral Nerve Conduction: Compound Muscle Action Potential Duration and Dispersion. *Gerontology*, 45(3), 168–173.

- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ... Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, 23(5), 1226–1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004
- Kyle, U. G., Genton, L., Hans, D., e Pichard, C. (2003). Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clinical Nutrition*, 22(6), 537–543.
- Lauretani, F., Semba, R. D., Bandinelli, S., Dayhoff-Brannigan, M., Giacomini, V., Corsi, A. M., ... Ferrucci, L. (2008). Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(4), 376–383.
- Lauretani, F., Semba, R. D., Bandinelli, S., Dayhoff-Brannigan, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., ... Ferrucci, L. (2008). Carotenoids as protection against disability in older persons. *Rejuvenation Research*, 11(3), 557–563. doi:10.1089/rej.2007.0581
- LeBrasseur, N. K., Walsh, K., e Arany, Z. (2011). Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 300(1), E3–E10.
- Lee, C. E., McArdle, A., e Griffiths, R. D. (2007). The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clinical Nutrition*, 26(5), 524–534.
- Lee, T. (2012). 8 simples steps to a healthier, stronger you. Disponível em <http://www.health.harvard.edu/healthbeat/8-simple-steps-to-a-healthier-stronger-you>
- Leeuwenburgh, C. (2003). Role of apoptosis in sarcopenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(11), 999–1001.
- Li, J. J., Sutton, J. C., Nirschl, A., Zou, Y., Wang, H., Sun, C., ... Hamann, L. G. (2007). Discovery of Potent and Muscle Selective Androgen Receptor Modulators through Scaffold Modifications. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(13), 3015–3025.
- Liang, H., e Ward, W. F. (2006). PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education*, 30(4), 145–151.
- Ling, S. M., Conwit, R. A., Ferrucci, L., e Metter, E. J. (2009). Age-associated changes in motor unit physiology: observations from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(7), 1237–1240.
- Little, J. P., e Phillips, S. M. (2009). Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 34(5), 817–828. doi:10.1139/H09-093.
- Loeb, J. A., Hmadcha, A., Fischbach, G. D., Land, S. J., e Zakarian, V. L. (2002). Neuregulin expression at neuromuscular synapses is modulated by synaptic activity and neurotrophic factors. *The Journal of Neuroscience*, 22(6), 2206–2214.

- Magee, P., Pearson, S., e Allen, J. (2008). The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids in Health and Disease*, 7, 24.
- Marieb, E. N., e Hoehn, K. (2009). Músculo e Tecido Muscular. In *Anatomia e Fisiologia* (ARTMED., p. 263).
- Marzetti, E., e Leeuwenburgh, C. (2006). Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Experimental Gerontology*, 41(12), 1234–1238. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2006.08.011>
- Mathias, S., Nayak, U. S., e Isaacs, B. (1986). Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(6), 387–389.
- Matuszczak, Y., Arbogast, S., e Reid, M. B. (2004). Allopurinol mitigates muscle contractile dysfunction caused by hindlimb unloading in mice. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 75(7), 581–588.
- Melton, L. J., Khosla, S., Crowson, C., O’Connor, M., O’Fallon, W., e Riggs, B. (2000). Epidemiology of sarcopenia. *Journal of American Geriatrics Society*, 48(6), 625–30.
- Mendes, R. (2010). Tomografias podem ser desnecessárias em criança, indica estudo. Disponível em <http://portaldaradiologia.com/?p=864>
- Messi, M., e Delbono, O. (2003). Target-derived trophic effect on skeletal muscle innervation in senescent mice. *The Journal of Neuroscience*, 23(4), 1351–1359.
- Metter, E. J., Conwit, R., Tobin, J., e Fozard, J. L. (1997). Age-Associated Loss of Power and Strength in the Upper Extremities in Women and Men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 52A(5), B267–B276. doi:10.1093/gerona/52A.5.B267
- Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., e Johnson Jr., J. E. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology*, 15(6), 575–591. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)
- Miszko, T. A., Cress, M. E., Slade, J. M., Covey, C. J., Agrawal, S. K., e Doerr, C. E. (2003). Effect of strength and power training on physical function in community-dwelling older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), 171–175.
- Mitch, W. E., e Goldberg, A. L. (1996). Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New England Journal of Medicine*, 335(25), 1897–1905.
- Mo, Q., Lu, S., e Simon, N. G. (2006). Dehydroepiandrosterone and its metabolites: Differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 99(1), 50–58. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.11.011>

- Moreland, J. D., Richardson, J. A., Goldsmith, C. H., e Clase, C. M. (2004). Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(7), 1121–1129.
- Morley, J. E. (2008). Sarcopenia: Diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 12(7), 452–456.
- Morley, J. E., Abbatecola, A. M., Argiles, J. M., Baracos, V., Bauer, J., Bhasin, S., ... Anker, S. D. (2011). Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(6), 403–409. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014
- Morley, J. E., Argiles, J. M., Evans, W. J., Bhasin, S., Cella, D., Deutz, N. E. P., ... Anker, S. D. (2010). Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 11(6), 391–396.
- Morley, J. E., e Perry, H. M. (2000). Androgen deficiency in aging men: Role of testosterone replacement therapy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 135(5), 370–378. doi:10.1067/mlc.2000.106455
- Mowé, M., Haug, E., e Bøhmer, T. (1999). Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(2), 220–226.
- Mudali, S., e Dobs, A. S. (2004). Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(4), 297–304. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2004.01.004
- Müller-Höcker, J., Schneiderbanger, K., Stefani, F. H., e Kadenbach, B. (1992). Progressive loss of cytochrome c oxidase in the human extraocular muscles in ageing — a cytochemical-immunohistochemical study. *Mutation Research*, 275(3-6), 115–124. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0921-8734(92)90016-I
- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., ... Sieber, C. C. (2010). 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.” *Clinical Nutrition*, 29(2), 154–159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E., Goodpaster, B., Nevitt, M., ... Investigators, on behalf of the H. A. B. C. S. (2003). Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11), 1602–1609.
- Novaes, R., Miranda, A., e Dourado, V. (2011). Velocidade usual da marcha em brasileiros de meia idade e idosos. *Rev.Bras. Fisioter*, 15(2), 117–122.

- Nyder, P. J., Peachey, H., Hannoush, P., Berlin, J. A., Loh, L., Lenrow, D. A., ... Strom, B. L. (1999). Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(8), 2647–2653.
- Onder, G., Penninx, B. W., Balkrishnan, R., Fried, L. P., Chaves, P. H., Williamson, J., ... Pahor, M. (2002). Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: An observational study. *Lancet*, 359(9310), 926–930.
- Paddon-jones, D., e Rasmussen, B. B. (2009). Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12(1), 86–90.
- Paddon-jones, D., Short, K. R., Campbell, W. W., Volpi, E., e Wolfe, R. R. (2008). Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1562–1566.
- Pahor, M., Manini, T., e Cesari, M. (2009). Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *Journal of Nutrition, Health e Aging*, 13(8), 724–728.
- Papadakis, M. A., Grady, D., Black, D., Tierney, M. J., Gooding, G. A., Schambelan, M., e Grunfeld, C. (1996). Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Annals of Internal Medicine*, 124(8), 708–716.
- Paradies, G., Petrosillo, G., Pistolese, M., e Ruggiero, F. M. (2002). Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage. *Gene*, 286(1), 135–141. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00814-9
- Parsons, J. K., Carter, H. B., Platz, E. A., Wright, E. J., Landis, P., e Metter, E. J. (2005). Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention*, 14(9), 2257–2260.
- Pedersen, B. K. (2009a). Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *Journal of Applied Physiology*, 107(4), 1006–1014.
- Pedersen, B. K. (2009b). The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587 (23 ), 5559–5568. doi:10.1113/jphysiol.2009.179515
- Peng, C., Chan, H. Y. E., Huang, Y., Yu, H., e Chen, Z.-Y. (2011). Apple Polyphenols Extend the Mean Lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(5), 2097–2106. doi:10.1021/jf1046267

- Perry, M. C., Carville, S. F., Smith, I. C., Rutherford, O. M., e Newham, D. J. (2007). Strength, power output and symmetry of leg muscles: effect of age and history of falling. *European Journal of Applied Physiology*, 100(5), 553–61.
- Petrosillo, G., Ruggiero, F., Di, V. N., e Paradies, G. (2003). Decreased complex III activity in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion: role of reactive oxygen species and cardiolipin. *The FASEB Journal*, 17(6), 714–716.
- Phillips, G. B., Pinkernell, B. H., e Jing, T. Y. (1994). The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 14(5), 701–706. doi:10.1161/01.ATV.14.5.701
- Plank, L. D. (2005). Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 8(3), 305–309. doi:10.1097/01.mco.0000165010.31826.3d
- Proctor, D. N., Sinning, W. E., Walro, J. M., Sieck, G. C., e Lemon, P. W. (1995). Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. *Journal of Applied Physiology*, 78(6), 2033–2038.
- Prove. (2013). Short Physical Performance Battery (SPPB). In *Short Physical Performance Battery (SPPB) - Protocol* (pp. 1–5).
- Quintas, A., Halpern, M. J., e Freire, A. P. (2008). *Bioquímica - Organização Molecular da Vida*. (Lidel, Ed.) (pp. 662–665). Lisboa.
- Raguso, C. A., Kyle, U., Kossovsky, M. P., Roynette, C., Paoloni-Giacobino, A., Hans, D., ... Pichard, C. (2006). A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: Role of physical exercise. *Clinical Nutrition*, 25(4), 573–580.
- Rangaraju, S., Hankins, D., Madorsky, I., Madorsky, E., Lee, W.-H., Carter, C. S., ... Notterpek, L. (2009). Molecular architecture of myelinated peripheral nerves is supported by calorie restriction with aging. *Aging Cell*, 8(2), 178–191. doi:10.1111/j.1474-9726.2009.00460.x
- Recker, R., Lips, P., Felsenberg, D., Lippuner, K., Benhamou, L., Hawkins, F., ... Santora, A. C. (2006). Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*, 22(9), 1745–1755. doi:10.1185/030079906X120913
- Reid, M. (2005). Response of the ubiquitin-proteasome pathway to changes in muscle activity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(6), 1423–1431.
- Rieu, I., Balage, M., Sornet, C., Debras, E., Ripes, S., Rochon-Bonhomme, C., ... Dardevet, D. (2007). Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition*, 23(4), 323–331. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2006.12.013

- Roemmich, J. N., Huerta, M. G., Sundaresan, S. M., e Rogol, A. D. (2001). Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone—Deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 50(5), 537–547. doi:10.1053/meta.2001.22510
- Roig, M., Eng, J. J., MacIntyre, D. L., Road, J. D., e Reid, W. D. (2010). Associations of the Stair Climb Power Test with muscle strength and functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Physical Therapy*, 90(12), 1774–1782.
- Rolland, Y. M., Perry, H. M., Patrick, P., Banks, W. A., e Morley, J. E. (2007). Loss of Appendicular Muscle Mass and Loss of Muscle Strength in Young Postmenopausal Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(3), 330–335.
- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1231–1233. doi:10.1007/s10464-009-9237-9
- Roth, S. M., Ferrell, R. F., e Hurley, B. F. (2000). Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health e Aging*, 4(3), 143–155.
- Roubenoff, R. (2000). Sarcopenia and its implications for the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 40–47.
- Ryan, M. J., Jackson, J. R., Hao, Y., Leonard, S. S., e Alway, S. E. (2011). Inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves skeletal muscle function in response to electrically stimulated isometric contractions in aged mice. *Free Radical Biology e Medicine*, 51(1), 38–52.
- Santiago, C., e Leão, A. C. (2013). Conheça a avaliação corporal por bioimpedância. Disponível emm <http://www.itacor.com.br/site/conheca-a-avaliacao-corporal-por-bioimpedancia/>
- Schaap, L., Pluijm, S., Deeg, D., e Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American Journal of Medicine*, 119(6), 526.e9–17.
- Schertzer, J. D., Van der Poel, C., Shavlakadze, T., Grounds, M. D., e Lynch, G. S. (2008). Muscle-specific overexpression of IGF-I improves E-C coupling in skeletal muscle fibers from dystrophic mdx mice. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 294(1), C161–168. doi:10.1152/ajpcell.00399.2007
- Schinder, A. F., Berninger, B., e Poo, M. (2000). Postsynaptic Target Specificity of Neurotrophin-Induced Presynaptic Potentiation. *Neuron*, 25(1), 151–163.
- Schinder, A. F., e Poo, M. (2000). The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 23(12), 639–645. doi:10.1016/S0166-2236(00)01672-6

Scott, D., Blizzard, L., Fell, J., Giles, G., e Jones, G. (2010). Associations Between Dietary Nutrient Intake and Muscle Mass and Strength in Community-Dwelling Older Adults: The Tasmanian Older Adult Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(11), 2129–2134.

Sheffield-Moore, M., Yeckel, C., Volpi, E., Wolf, S., Morio, B., Chinkes, D., ... Wolfe, R. (2004). Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 287(3), E513–522.

Sherlock, M., e Toogood, A. A. (2007). Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis. *Pituitary*, 10(2), 189–203. doi:10.1007/s11102-007-0039-5

Shin, S. M., Cho, I. J., e Kim, S. G. (2009). Resveratrol Protects Mitochondria against Oxidative Stress through AMP-Activated Protein Kinase-Mediated Glycogen Synthase Kinase-3 beta Inhibition Downstream of Poly ( ADP- ribose ) polymerase-LKB1 Pathway. *Molecular Pharmacology*, 76(4), 884–895. doi:10.1124/mol.109.058479

Shiratori, A. P., IOP, R. R., Júnior, N. G. B., Domenech, S. C., e Gevaerd, M. da S. (2014). Protocolos de avaliação da força de preensão manual em indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 54(2), 140–147.

Siriatt, V., Salerno, M. S., Berry, C., Nicholas, G., Bower, R., Kambadur, R., e Sharma, M. (2007). Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 15(8), 1463–1470.

Solomon, A., e Bouloux, P. (2006). Endocrine therapies for sarcopenia in older men. *British Journal of Hospital Medicine*, 67(9), 477–481.

Soonthornpun, S., Rattarasarn, C., Leelawattana, R., e Setasuban, W. (1999). Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 46(1), 23–27.

Stephen, W., e Janssen, I. (2009). Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(5), 460–466.

Suzuki, T., Bean, J. F., e Fielding, R. A. (2001). Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(9), 1161–1167.

Symons, T. B., Schutzler, S. E., Cocke, T. L., Chinkes, D. L., Wolfe, R. R., e Paddon-Jones, D. (2007). Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(2), 451–456.

- Taaffe, D. R., Newman, A. B., Haggerty, C. L., Colbert, L. H., De Rekeneire, N., Visser, M., ... Harris, T. B. (2005). Estrogen replacement, muscle composition, and physical function: The health ABC study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(10), 1741–1747.
- Tarnopolsky, M. A., e Safdar, A. (2008). The potential benefits of creatine and conjugated linoleic acid as adjuncts to resistance training in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(1), 213–227.
- Thelen, D. G., Muriuki, M., James, J., Schultz, A. B., Ashton-Miller, J. A., e Alexander, N. B. (2000). Muscle activities used by young and old adults when stepping to regain balance during a forward fall. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 10(2), 93–101.
- Thomas, M., Langley, B., Berry, C., Sharma, M., Kirk, S., Bass, J., e Kambadur, R. (2000). Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(51), 40235–43. doi:10.1074/jbc.M004356200
- Thompson, D. . (2007a). Aging and sarcopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 7(4), 344–345.
- Toner, M. M., Sawka, M. N., Foley, M. E., e Pandolf, K. B. (1986). Effects of body mass and morphology on thermal responses in water. *Journal of Applied Physiology*, 60(2), 521–525.
- Venken, K., Boonen, S., Van Herck, E., Vandenput, L., Kumar, N., Sitruk-Ware, R., ... Vanderschueren, D. (2005). Bone and muscle protective potential of the prostate-sparing synthetic androgen 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone: Evidence from the aged orchidectomized male rat model. *Bone*, 36(4), 663–670.
- Vescovo, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., Leprotti, C., Facchin, L., Volterrani, M., ... Ambrosio, G. B. (1998). Improved Exercise Tolerance After Losartan and Enalapril in Heart Failure: Correlation With Changes in Skeletal Muscle Myosin Heavy Chain Composition. *Circulation*, 98(17), 1742–1749.
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., ... Harris, T. B. (2005). Muscle Mass, Muscle Strength, and Muscle Fat Infiltration as Predictors of Incident Mobility Limitations in Well-Functioning Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(3), 324–333.
- Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., ... Harris, T. B. (2002). Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women: The Health ABC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(5), M326–M332.

- Volpi, E., Kobayashi, H., Sheffield-moore, M., Mittendorfer, B., e Wolfe, R. (2003). Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(2), 250–258.
- Wagner, K. R., Fleckenstein, J. L., Amato, A. A., Barohn, R. J., Bushby, K., Escolar, D. M., ... Mendell, J. R. (2008). A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Annals of Neurology*, 63(5), 561–571.
- Walsh, K. (2009). Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 73(1), 13–18.
- Wanagat, J., Cao, Z., Pathare, P., e Aiken, J. (2001). Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in. *FASEB Journal*, 15(2), 322–332.
- Welle, S., Bhatt, K., Shah, B., Needler, N., Delehanty, J. M., e Thornton, C. A. (2003). Reduced amount of mitochondrial DNA in aged human muscle. *J Appl Physiol*, 94(4), 1479–1484.
- Widmaier, E. P., Raft, H., e Strang, K. T. (2006). Músculo. In Guanabara (Ed.), *Fisiologia Humana: Os mecanismos das funções corporais* (9<sup>a</sup> ed., p. 271).
- William D. Mcardle, Victor L. Katch, F. I. K. (2011). Composição Corporal, equilíbrio energético e controle de peso. In Guanabara (Ed.), *Fisiologia do exercício : Nutrição, energia e desempenho humano* (7<sup>a</sup> ed., pp. 762–781).
- Wojcik, L. A., Thelen, D. G., Schultz, A. B., Ashton-Miller, J. A., e Alexander, N. B. (1999). Age and Gender Differences in Single-Step Recovery From a Forward Fall. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(1), M44–M50.
- Wojcik, L. A., Thelen, D. G., Schultz, A. B., Ashton-Miller, J. A., e Alexander, N. B. (2001). Age and gender differences in peak lower extremity joint torques and ranges of motion used during single-step balance recovery from a forward fall. *Journal of Biomechanics*, 34(1), 67–73.
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., ... Spiegelman, B. M. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 98(1), 115–124.
- Yakes, F. M., e Van Houten, B. (1997). Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(2), 514–519.
- Yarasheski, K. E., Zachwieja, J. J., Campbell, J. A., e Bier, D. M. (1995). Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *The American Journal of Physiology*, 268(2 Pt 1), E268–E276.