

Sarcopenia



Responsável: Dr. Paulo Felicíssimo
Prelectores: Dra. Patrícia Gamelas
Dra. Catarina Pereira
Dr. Marco Pato
Dra. Patrícia Gomes
Dr. Miguel Pádua

Tópicos

- ▶ Introdução
- ▶ Definição
- ▶ Etiopatogenia
- ▶ Epidemiologia
- ▶ Métodos de avaliação muscular
- ▶ Biomarcadores
- ▶ Sarcopenia e outros síndromes
- ▶ Tratamento



Introdução

- ▶ Músculo esquelético
 - ▶ Maior órgão do corpo humano
 - ▶ 60% peso adulto jovem não-obeso
- ▶ Depois dos 30 anos
 - ▶ Perda progressiva massa muscular
0,5-1%/ano
- ▶ Perda massa muscular intensifica-se após os 65 anos



Introdução

- ▶ Redução da massa muscular

- ▶ Alteração da mobilidade
- ▶ ↑ risco de quedas e fracturas
- ▶ ↓ capacidade AVDs
- ▶ Perda de independência
- ▶ ↓ expectativa da vida



- ▶ Estudo numa Unidade de Cuidados Intensivos

- ▶ Doentes com > perda de massa muscular



> risco de morte

Sarcopenia

- Definição
- Etiopatogenia



Definição

▶ Sarcopenia

- ▶ Rosenberg, 1989: perda de massa muscular nos idosos
- ▶ Morley et al, 2001: perda de massa e força muscular

Critérios para definição e diagnóstico não consensuais

- identificação dos doentes
- comparação estudos clínicos
- avaliação resultados
- definição estratégias terapêuticas e preventivas



Definição

► Múltiplas definições de Sarcopénia

Baseadas exclusivamente massa muscular

Baumgartner et al, 1988

IMM (índice de massa muscular) (kg/m²) = $\frac{\text{MMA (massa muscular apendicular)}}{\text{altura}^2}$

Sarcopenia: ♂ <7.26kg/m² e ♀ <5.45kg/m²

Newman et al, 2003

Valor relativo **massa magra** ajustado ao valor da **massa gorda** e da **altura**

Delmonico et al,

Valor médio **MMA** em adulto jovem

Sarcopenia: ♂ <7.25kg/m² e ♀ <5.67kg/m²

Definição



A redução da força muscular não é directamente proporcional à perda da massa muscular



Massa muscular ↓ 1 a 2% ano após 50 anos

Força muscular ↓ 1,5% ano após 50 anos, 3% após 60 anos

(percentagens maiores sedentários e 2x maiores homem)

Factores adicionais contributivos perda de força e mobilidade:

- ▶ Redução n^o neurónios motores da medula espinhal
- ▶ Disfunção mitocondrial
- ▶ Diminuição actividade neuronal

Definição

Muscaritoli et al, 2010

$$\text{IMM} = \frac{\text{MM (Massa muscular total)}}{\text{Massa corporal}} \times 100$$

Sarcopenia: IMM ♂ < 37% e ♀ < 28%
Velocidade marcha < 0,8 m/s

Fielding et al, 2011

$$\text{IMM (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{MMA}}{\text{altura}^2}$$

Sarcopenia: IMM ♂ < 7,23 kg/m² e ♀ < 5,67 kg/m²
Velocidade marcha < 1 m/s

Morley et al,

$$\text{IMM (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{MMA}}{\text{altura}^2}$$

Sarcopenia: IMM ♂ < 6,81 kg/m² e ♀ < 5,18 kg/m²
Velocidade marcha < 1 m/s ou
incapacidade caminhar 400m < 6min

Definição

Baseadas massa muscular, força preensão mão e/ou
velocidade da marcha

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), 2010

Diminuição massa muscular + diminuição força muscular e/ou performance física

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

Primária: relacionada com idade

Secundária: causa subjacente

ESTADIOS

Pré-sarcopenia: ↓ massa muscular + força muscular e performance física **N**

Sarcopénia: ↓ massa muscular + ↓ força muscular ou performance física

Sarcopénia grave: ↓ massa muscular + ↓ força muscular + ↓ performance física



Técnicas de medição da massa muscular, força muscular e desempenho físico
papel na sarcopenia pouco esclarecido

Músculo sarcopénico

- ▶ Alteração “turnover” celular
- ▶ Aumento stress oxidativo, vacuolização celular e disfunção mitocondrial
- ▶ Degradação/alteração regeneração proteica
- ▶ Alterações autofagia
- ▶ Apoptose
- ▶ Diminuição nº células satélite

Sarcopénia etiologia multifactorial

Factores extrínsecos:

- ▶ Estilo de vida (redução actividade física)

Factores intrínsecos:

- ▶ **Sexo** (♂ redução gradual MM e ♀ redução abrupta MM pós-menopausa)
- ▶ **Idade** (sarcopénia em 50% população com 80 anos)
- ▶ **Genéticos** (40%; não está identificado genótipo desfavorável)
- ▶ **Metabólicos**
 - ✓ Aumento factores inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF α)
 - ✓ Privação aporte proteico (estado de doença, patologia oral, factores económicos e sociais)
 - ✓ Ingestão deficiente Vit D, proteínas, anti-oxidantes (carotenoides, selénio, Vit E e Vit C)
 - ✓ Diminuição testosterona
 - ✓ Sistema RAA

Etiopatogenia

Mioquinas: miostatina, IL-6 e irisina

- ▶ Controle sistema inflamatório, imunológico
- ▶ Controle metabolismo energético
- ▶ Controle endócrino
- ▶ Controle crescimento celular, miogenese e osteogênese

Sarcopénia acelerada por:

- ✓ Stress oxidativo, degenerescência nervosa
- ✓ Anorexia Resistência a insulina
- ✓ Disfunção mitocondrial
- ✓ Mutações DNA



Etiopatogenia

Biomarcadores sarcopenia

Reguladores negativos do crescimento muscular:

TGF β

- ▶ **Miostatina**: ratinho “knockout”- hipertrofia muscular;
- ▶ **Activinas** (+ potente): ratinho aumento expressão – caquexia
- ▶ **GDF-15** ou **MIC1** (níveis base muito baixos na maioria do tecidos excepto placenta): aumento no envenenamento, cancro e eventos cardiovasculares

Reguladores positivos do crescimento muscular:

- ▶ **FST** (forte inibidor miostatina)
- ▶ **BMPs** (competem via TGF β /miostatina/activina; 20 tipos com funções variadas/antagónicas)
- ▶ **Irisina** (adipomioquina aumenta a disponibilidade de energia em função da contracção muscular)
- ▶ **PDNF** (neurotrofina- neurónio motor e diferenciação mioblastos)

Disfunção Neuro Muscular dependente da idade

Insuficiência contractil com elevação expressão sTnT



Agravamento sarcopenia

Desequilíbrio entre reguladores positivos e negativos da fibra muscular

Secretoma fibras musculares > 300 proteínas



Correlação níveis serológicos com sarcopenia permanece controversa

Sarcopenia

- Epidemiologia



+ 25% da população idosa tem dificuldade nas AVDs

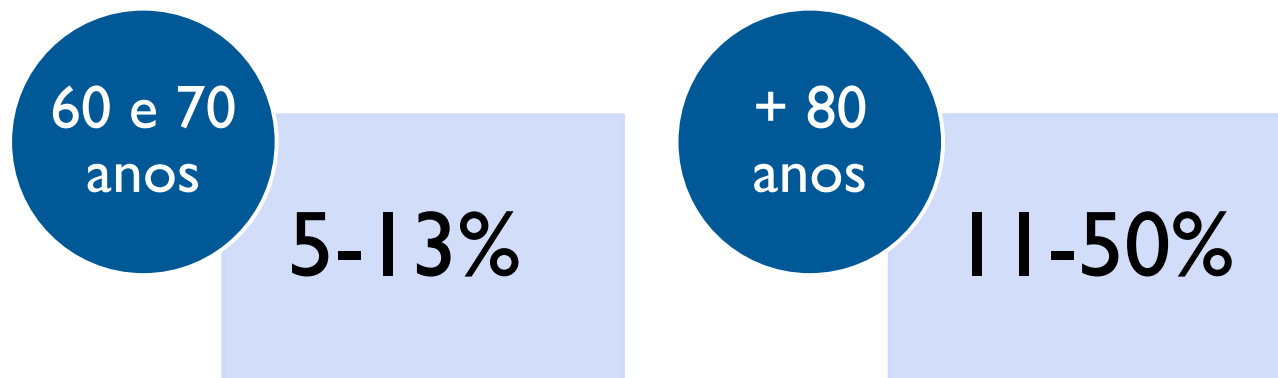


A diminuição da massa muscular relacionada com a idade pode explicar em parte a incapacidade física

- ▶ **Síndrome Geriátrica** que atingirá pelo menos 50% da população acima dos 80 anos
 - ▶ Factores genéticos e familiares (+40 %)

Epidemiologia

- ▶ **Prevalência** da sarcopenia é bastante variável



- ▶ EUA: 35% da população idosa tinha um grau moderado de sarcopenia enquanto 10% apresentava grau elevado
- ▶ Forte associação a:
 - ▶ Doenças cardiovasculares, alterações na função renal, tumores, maior necessidade de cuidados de reabilitação

Epidemiologia

População mundial com idade ≥ 60 anos

Ano 2000	600 milhões
Ano 2025	1,2 biliões
Ano 2050	2 biliões



- ▶ **Prevalência actual** de sarcopenia no momento actual deve atingir **50 milhões de pessoas**
 - ▶ Este valor subirá para **200 milhões nos próximos 40 anos**
 - ▶ ♂ diminuição mais gradual da massa muscular
 - ▶ ♀ queda mais abrupta após a menopausa

Epidemiologia

▶ Impacto:

Morbilidade

Incapacidade

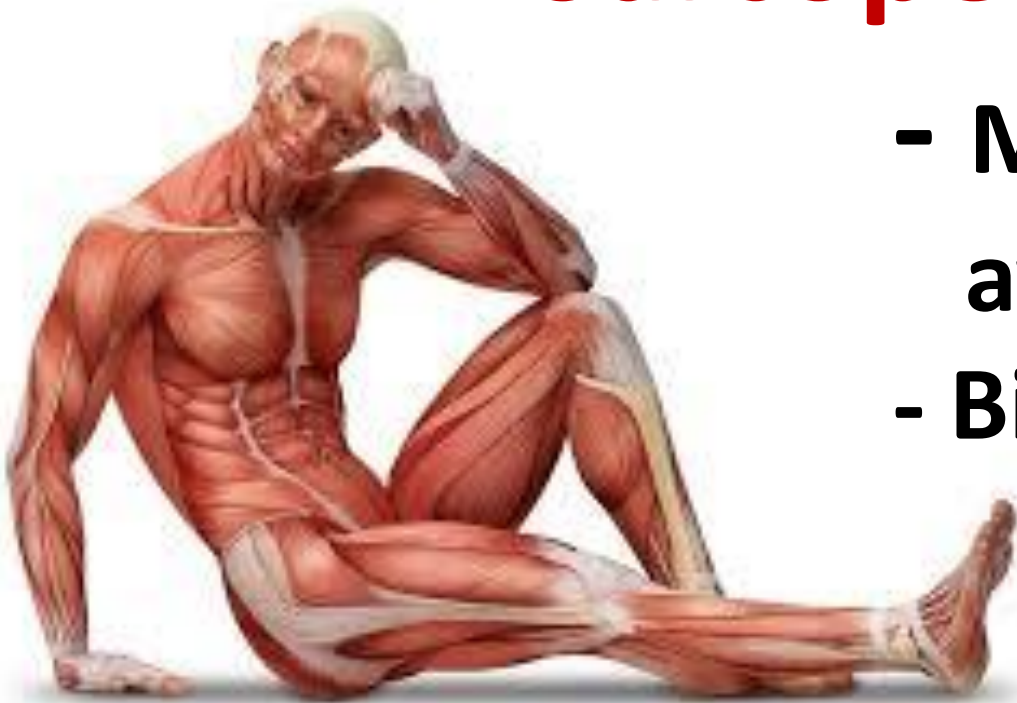
Custos para o
sistema de
saúde

Mortalidade

- ▶ EUA: Gastos de saúde atribuídos a sarcopénia de **\$18 bilhões por ano**
- ▶ A **diminuição da força de prensão** é um preditor de mortalidade de doença cardiovascular e neoplasia

Sarcopenia

- Métodos de avaliação muscular
- Biomarcadores



Métodos de avaliação muscular

- ▶ **Massa muscular**
- ▶ **Força muscular**
- ▶ **Performance física**

Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **massa muscular**

- ▶ **Métodos de imagem**

- ▶ TAC
- ▶ RMN
- ▶ DEXA

- ▶ Índice de massa muscular (IMM) = $\text{Massa muscular apendicular} / \text{altura}^2$

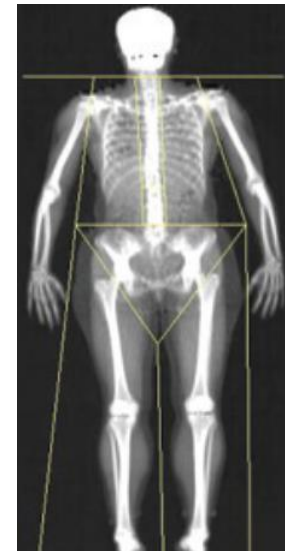


- ▶ Bioimpedância

- ▶ Estimativa de massa magra e gorda
 - ▶ Boa correlação com RMN

- ▶ Antropometria

- ▶ Erros importantes de estimativa em idosos e obesos
 - ▶ Não usado por rotina no diagnóstico



Métodos de avaliação muscular

▶ Avaliação da massa muscular

▶ Métodos

- ▶ TAC
- ▶ RMN
- ▶ DEXA
- ▶ Índice



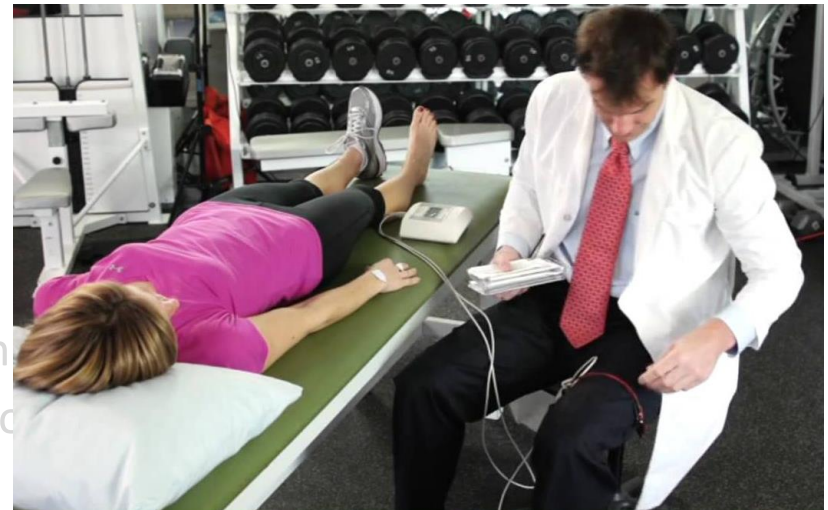
Massa muscular apendicular/altura²

▶ Bioimpedância

- ▶ Estimativa de massa magra e gorda
- ▶ Boa correlação com RMN

▶ Antropometria

- ▶ Erros importantes de estimativa em
- ▶ Não usado por rotina no diagnóstico



Métodos de avaliação muscular

▶ Avaliação da **massa muscular**

▶ Métodos de imagem

▶ TAC

▶ RMN

▶ DEXA

▶ Índice de massa muscular = massa muscular apendicular/altura²

▶ Bioimpedância

▶ Estimativa de massa magra

▶ Boa correlação com RMN

▶ **Antropometria**

▶ Erros importantes de estimativa em idosos e obesos

▶ Não usado por rotina no diagnóstico



Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **força** muscular
- ▶ Força de preensão – **dinamometria**
 - ▶ Forte correlação com força do membro inferior
 - ▶ Elemento prognóstico
- ▶ Força de flexão/extensão do joelho
 - ▶ Poder muscular (força/tempo)
 - ▶ Previsão da função
- ▶ Peak Expiratory Flow
 - ▶ Força dos músculos expiratórios
 - ▶ Pouco estudado



Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **força** muscular
- ▶ Força de preensão – dinamometria
 - ▶ Forte correlação com força do membro inferior
 - ▶ Elemento prognóstico
- ▶ **Força de flexão/extensão** do joelho
 - ▶ Poder muscular (força/tempo)
 - ▶ Previsão da função
- ▶ Peak Expiratory Flow
 - ▶ Força dos músculos expiratórios
 - ▶ Pouco estudado



Métodos de avaliação muscular

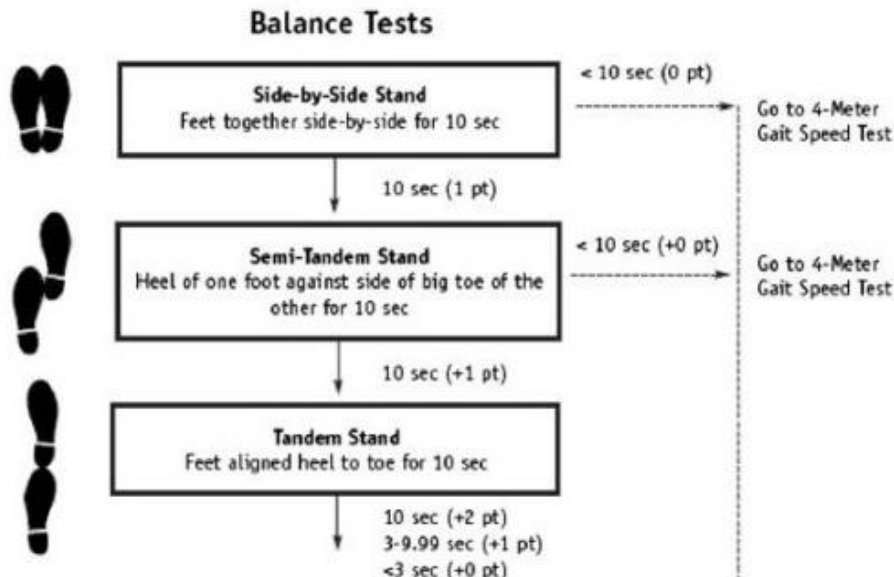
- ▶ Avaliação da **força** muscular
- ▶ Força de preensão – dinamometria
 - ▶ Forte correlação com força do membro inferior
 - ▶ Elemento prognóstico
- ▶ Força de flexão/extensão do joelho
 - ▶ Poder muscular (força/tempo)
 - ▶ Previsão da função
- ▶ **Peak Expiratory Flow**
 - ▶ Força dos músculos expiratórios
 - ▶ Pouco estudado



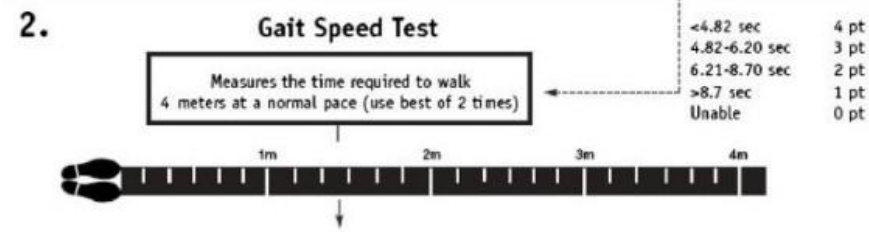
Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **performance física**
- ▶ Short Physical Performance Battery (SPPB)
 - ▶ Equilíbrio
 - ▶ Velocidade de marcha
 - ▶ Levantar de uma cadeira

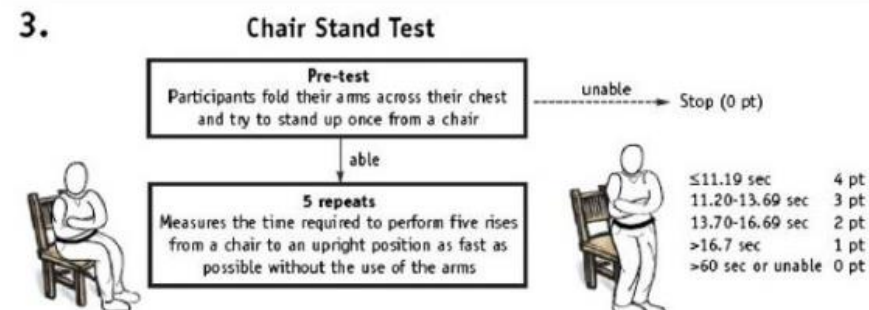
1.



2.



3.



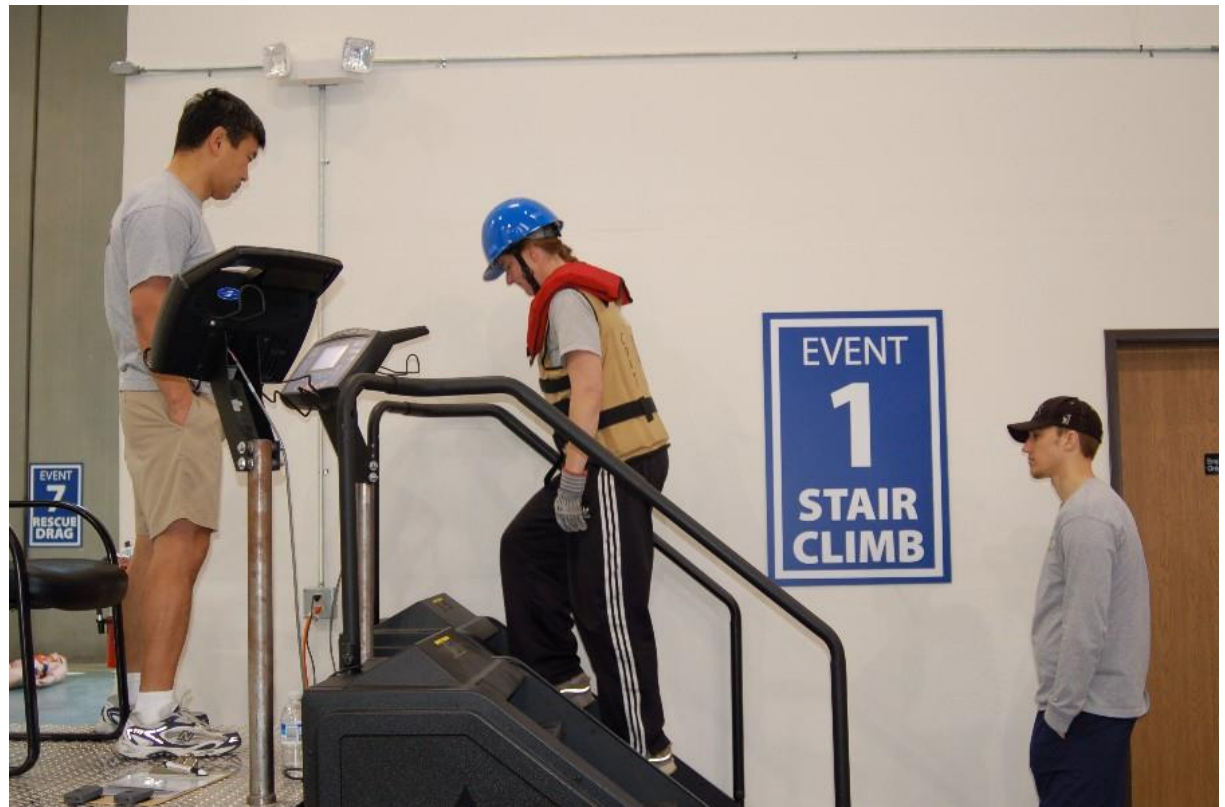
Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **performance** física
- ▶ Teste “Timed up-and-go”



Métodos de avaliação muscular

- ▶ Avaliação da **performance** física
- ▶ Teste “Stair climb power”



Biomarcadores

- ▶ Múltiplos propostos, mas baixa especificidade
 - ▶ Marcadores inflamatórios – PCR, IL-6; TNF α
 - ▶ ↓ Hb → pior desempenho muscular
 - ▶ ↓ Albumina → menor força de preensão
 - ▶ ↓ Selénio → menor força muscular
 - ▶ ↓ 25-hidroxivitamina D → menor massa e força muscular

- ▶ Outros potenciais biomarcadores: dihidroepiandrosterona; Insulin-like Growth Factor; produtos de degradação oxidativa; lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; anti-oxidantes



Biomarcadores

- ▶ Futuro?
 - ▶ Reguladores negativos do crescimento molecular
 - ▶ TGF β ; miostatina; activinas; GDF-15
 - ▶ Reguladores positivos
 - ▶ BMPs; BDNF; irisina; FST
- ▶ Outros
 - ▶ Disfunção da junção neuromuscular
 - ▶ Disfunção da placa motora dependente da idade
 - ▶ Insuficiência contráctil, expressão de sTnT



Sarcopenia



- Sarcopenia e outros síndromes

Sarcopenia e outros síndromes

▶ Sarcopenia



Envelhecimento muscular

Caquexia

Síndrome de Fragilidade

Obesidade Sarcopénica

Sarcopenia e outros síndromes

Caquexia

Cax *Hexis*
Mau Condição

- ▶ Estado de desgaste intenso que acompanha estadios muitas vezes terminais
 - ▶ Neoplasia maligna
 - ▶ Cardiomiopatia congestiva
 - ▶ Doença renal terminal
 - ▶ Inflamação, insulinoresistência, ↑ destruição proteínas musculares....



Sarcopenia e outros síndromes

Caquexia



Sarcopenia

- ▶ Síndrome metabólica complexa associada a doença subjacente
 - ▶ Perda de massa muscular
 - ▶ Com ou sem perda de massa gorda
- ▶ Evans, 2008: sarcopenia era um dos elementos da proposta definição de caquexia
- ▶ ESPEN, 2010: definiu aspectos que permitem distinguir sarcopenia e caquexia



Sarcopenia e outros síndromes

Síndrome de Fragilidade

▶ Síndrome geriátrica

Perda cumulativa de múltiplos sistemas fisiológicos



↓ capacidade em tolerar eventos stressantes

(queda, hospitalização, institucionalização)



↑ vulnerabilidade do organismo



Morte



Sarcopenia e outros síndromes

Síndrome de Fragilidade

Sarcopenia

- ▶ Definição fenotípica (*Fried et al.*)
 - ▶ Presença de 3 ou + características:
 - ▶ Perda de peso involuntária
 - ▶ Cansaço
 - ▶ Fraqueza
 - ▶ Velocidade de marcha lenta
 - ▶ Baixa actividade física

Factores físicos
Factores psicológicos
Factores sociais

Sarcopenia e outros síndromes

Obesidade sarcopénica



↓ massa muscular

sem ↓ ou até mesmo ↑ da massa gorda



- ▶ Factor de risco para um baixo desempenho físico
 - ▶ Fracturas de fragilidade
- ▶ Factor de predisposição para piores resultados clínicos
 - ▶ Comparação com sarcopenia ou obesidade isolada

Sarcopenia e outros síndromes

Osteoporose



Sarcopenia

Densidade mineral óssea

Massa magra

▶ Obesidade Osteosarcopénica

- ▶ Sarcopenia
- ▶ Osteoporose
- ▶ Obesidade

- Limitação da mobilidade
- Predisposição para quedas e fracturas

▶ Sarcopenia, Obesidade Sarcopénica, Obesidade Osteosarcopénica

- ▶ Mesma doença a diferentes níveis de envolvimento e desenvolvimento

Ilich et al. (2014). Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. Ageing Research Reviews, 15 (1), 51-60

Sarcopenia

- Tratamento



Exercício

Treino de Resistência Progressivo



Treino de Resistência Progressivo

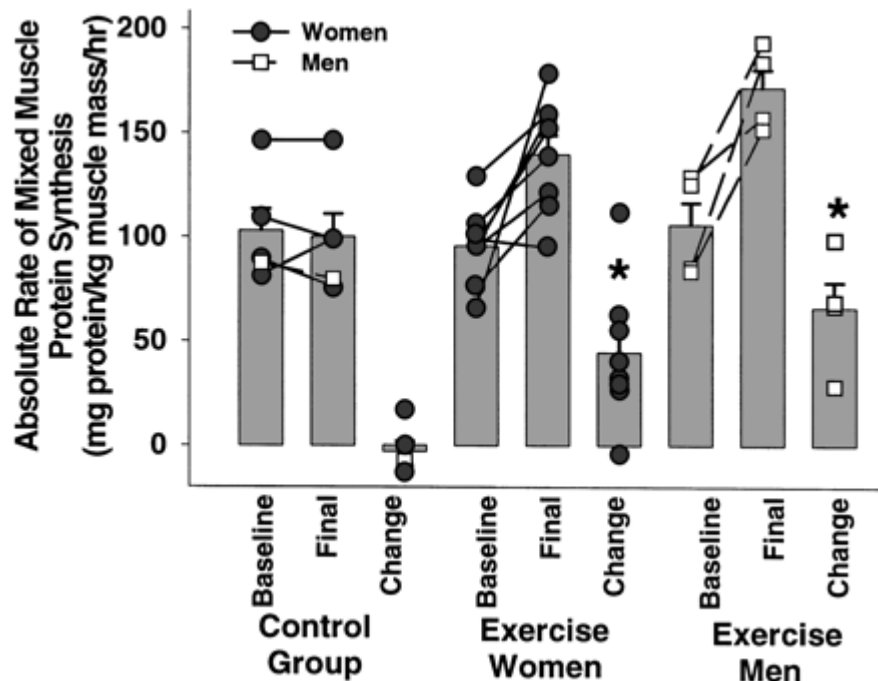


Aumento progressivo do estímulo muscular

- Aumentar a carga
- Aumentar o número de repetições
- Diminuir o número de repetições, mas aumentando a carga dentro da série
- Aumentar o número de séries
- Descansar menos entre as séries
- Aumentar o tempo em contração

Exercício

Treino de Resistência Progressivo – Efeitos

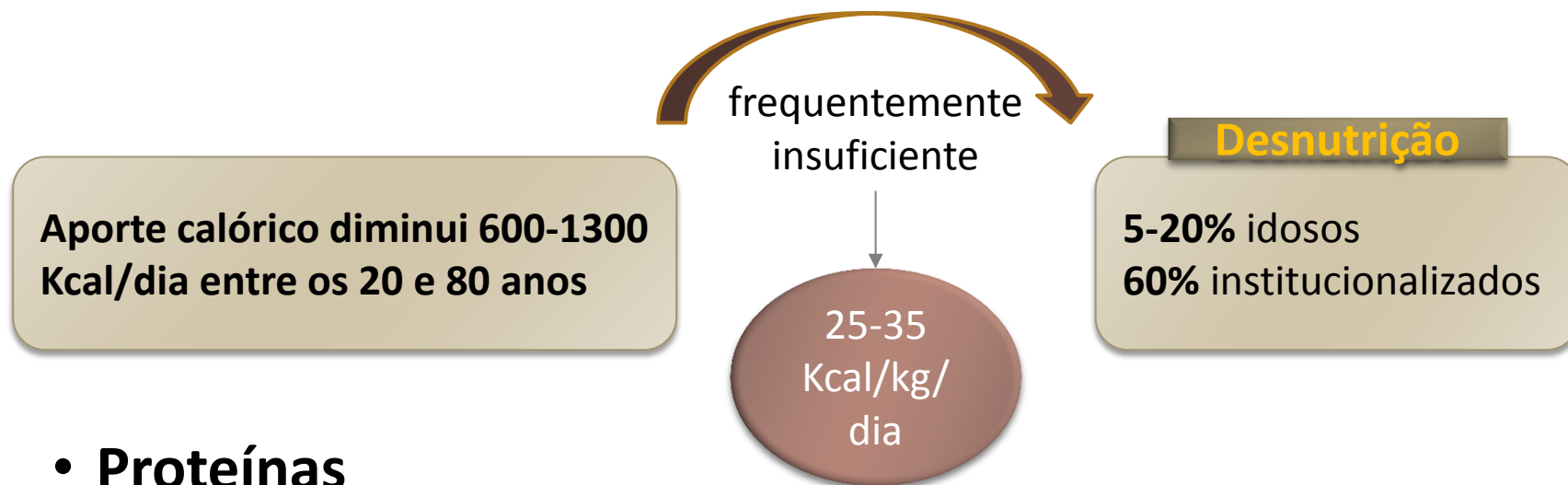


- Aumento da massa muscular
- Aumenta a velocidade da marcha
- Aumento da força
- Aumento da síntese proteica

Yarasheski, K et al. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism (1999), 277, 1, E118-E125

Fiatarone et al. High-Intensity Strength Training in Nonagenarians: Effects on Skeletal Muscle. JAMA. 1990;263(22):3029-3034

Nutrição



- Proteínas
- Vitamina D
- Amino-ácidos
- Creatina
- Anti-oxidantes
- Ómega-3
- Ácido ursólico

Nutrição – Proteínas e a.a.

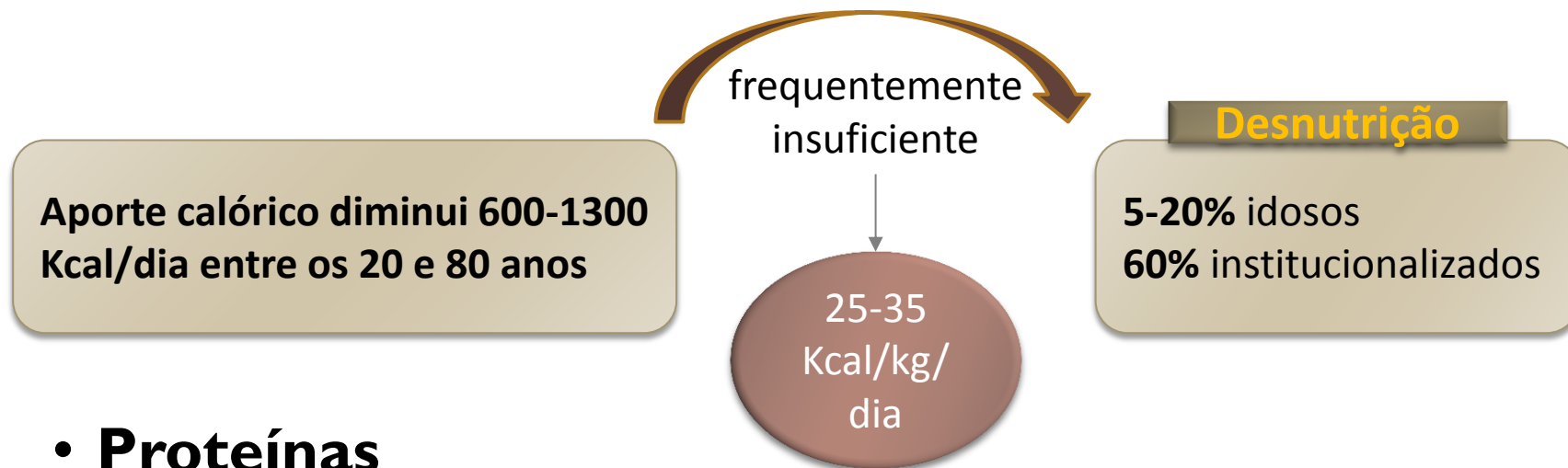
- ▶ DDR: 0,8g / Kg / dia (deficiente de 32-42% > 50 anos)
- ▶ Suplementação proteica recomendada
 - ▶ Altos conteúdos em Leucina
 - ▶ Activam via mTOR e inibem proteasomas
- ▶ Estudos falharam em demonstrar complicações renais, ósseos, neurológicos e cardiovasculares
- ▶ Mais estudos necessários para determinar a dose, o tipo e o *timing* desta suplementação



Nutrição – Vitamina D

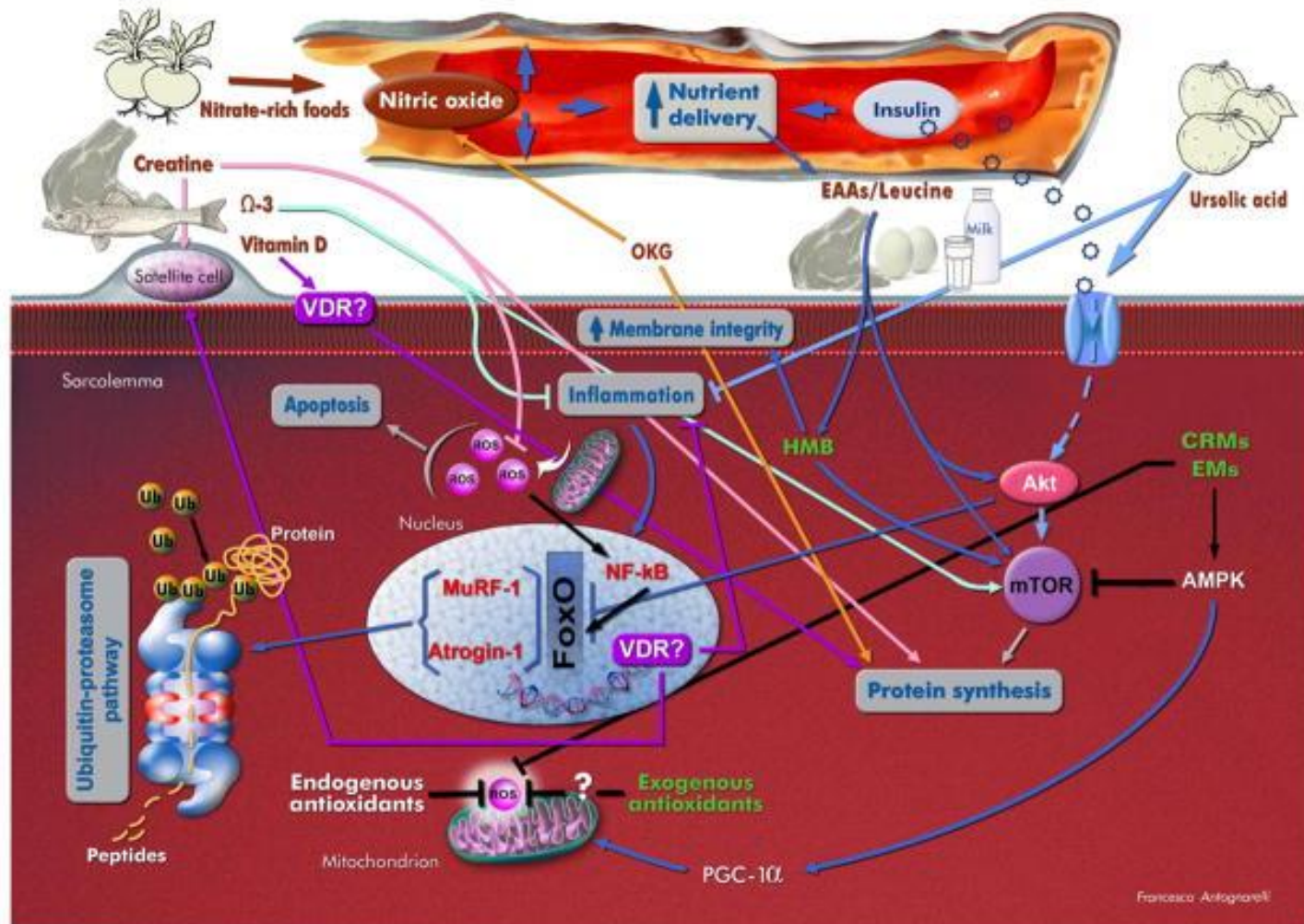
- ▶ Níveis serológicos reduzidos em 40% dos adultos > 60 anos e perto em 90% dos institucionalizados
- ▶ Acção muscular da Vitamina D ainda é discutida
 - ▶ Adultos com ↓Vit D e ↑PTH : baixa massa muscular
 - ▶ Evidência de acção anabólica através de receptores nucleares para a vit. D no miócito
- ▶ Suplementação recomendada em indivíduos sarcopénicos:
 - ▶ **800 IU/dia** se < 40 ng/mL

Nutrição



- **Proteínas**
- **Vitamina D**
- Amino-ácidos
- Creatina
- Anti-oxidantes
- Ómega-3
- Ácido ursólico

Nutrição



- Calvani, R., Miccheli, A., Landi, F., Bossola, M., Leeuwenburgh, C., Sieber, C. C., & Bernabei, R. (2009). Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *The Journal of Frailty & Aging*, 2(1), 38–53.

Androgénios / Moduladores Selectivos dos Receptores Androgénicos

Hipo-gonadismo

20% dos indiv. > 60 anos
50% dos indiv. > 80 anos

Testosterona

- ▶ Aumento massa muscular mas...
- ▶ Aumento força efectiva controverso
- ▶ Ensaio interrompidos por aumento de complicações cardiovasculares

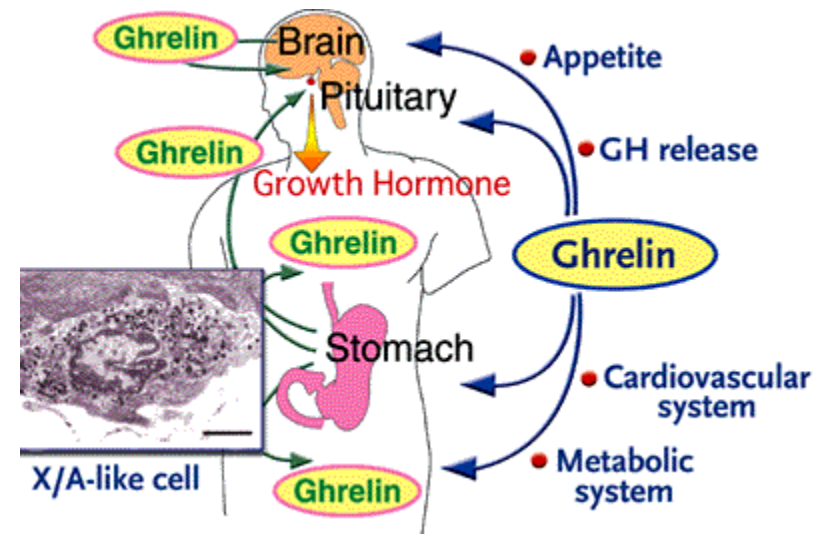
MSRAs

- ▶ Acção no músculo e osso sem acção na pele e na próstata
- ▶ Não disponíveis
- ▶ Papel ainda em estudo

Hormona de Crescimento / IGF-1

- ▶ Hormona de crescimento
 - ▶ Aumento da massa muscular mas sem aumento dos scores físicos

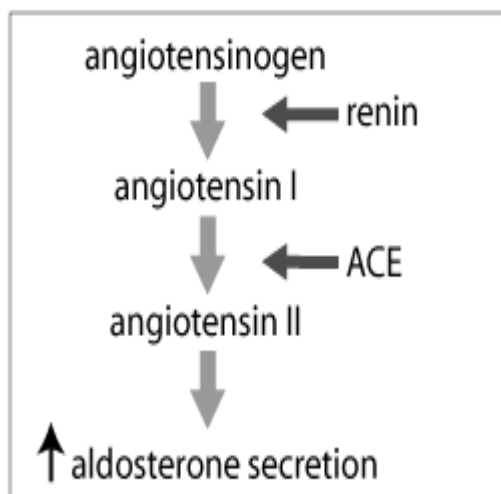
▶ Grelina 



Giannoulis MG, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev.* 2012 Jun;33(3):314-77. doi: 10.1210/er.2012-1002. Epub 2012 Mar 20.

Nass R, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 4;149(9):601-11.

▶ White HK, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1198-206. doi: 10.1210/jc.2008-0632. Epub 2009 Jan 27.



- ▶ Indivíduos com variante II da ECA têm maior resistência e adaptação ao treino muscular
- ▶ Doentes hipertensos sob iECAs têm maior massa muscular e menor declínio da velocidade de marcha que doentes sob outros anti-hipertensores
- ▶ Os iECAs aumentam o benefício do exercício em indivíduo sarcopénicos

Montgomery, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet (London, England)*, 1999 353(9152), 541–5. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07131-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07131-1)

Di Bari, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2004, 52(6), 961–6. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52265.x>

Sumukadas, D., Band, M., Miller, S., Cvorovic, V., Witham, M., Struthers, A., ... McMurdo, M. (2014). Do ACE inhibitors improve the response to exercise training in functionally impaired older adults? A randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 736–43. <http://doi.org/10.1093/gerona/glt142>

Outros fármacos sob estudo

- ▶ Antagonistas do MC4R
- ▶ Tibolona
- ▶ Leptina
- ▶ Miostatina
- ▶ Folistatina
- ▶ Tricostatina A
- ▶ ...



Conclusão

- ▶ **Sarcopenia** é uma condição clínica complexa
 - ▶ Etiologia multifactorial
 - ▶ Implicações graves na saúde global - morbimortalidade
 - ▶ Fractura proximal do fémur –implicação na causa e na reabilitação

- ▶ **Ausência**
 - ▶ Definição consensual
 - ▶ Critérios bem definidos para os diagnóstico
 - ▶ Biomarcadores específicos

..... condiciona desenvolvimento de estratégias terapéuticas

Conclusão

Na ausência de consenso....

.....difícil calcular a prevalência da **sarcopenia**

TODAVIA

É indiscutível que, por mais optimistas que sejam as previsões, os valores serão sempre elevados o que a torna um verdadeiro problema de **Saúde Pública** que terá tendência a se agravar (dadas as previsões de envelhecimento da população mundial)

Sarcopenia



Responsável: Dr. Paulo Felicíssimo
Prelectores: Dra. Patrícia Gamelas
Dra. Catarina Pereira
Dr. Marco Pato
Dra. Patrícia Gomes
Dr. Miguel Pádua