



Marcadores inflamatórios, sarcopenia e seus critérios diagnósticos em idosos: uma revisão sistemática

Inflammatory markers, sarcopenia and its diagnostic criteria among the elderly: a systematic review

Karen Mello de Mattos Margutti¹
Natielen Jacques Schuch²
Carla Helena Augustin Schwanke¹

Resumo

Objetivo: Conhecer a relação de marcadores inflamatórios com sarcopenia e seus critérios diagnósticos em idosos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática. Foram consultadas as bases PubMed e LILACS. Foram elegíveis artigos originais, envolvendo indivíduos com 60 anos de idade ou mais, que investigaram sarcopenia [baixa massa muscular (MM) associada à baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico, conforme o Consenso do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)] ou seus critérios diagnósticos, publicados em inglês ou português, entre 2010-2015. **Resultados:** foram incluídos quatro artigos na revisão cujos principais resultados foram: o fator de diferenciação do crescimento (GDF-15) apresentou correlação negativa com MM, força de preensão palmar e velocidade da marcha; o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) apresentou correlação positiva com MM; a folistatina apresentou correlação fraca com desempenho físico; activina A e miostatina não apresentaram correlação com os critérios diagnósticos; o maior tercil de proteína de choque térmico extracelular 72 (eHsp72) foi associado com níveis medianos menores de MM, força de preensão palmar e velocidade da marcha; idosos com baixa MM apresentaram maiores concentrações séricas de ferritina; mulheres com baixa MM apresentaram menores concentrações séricas de proteína C reativa (PCR). **Conclusão:** Seis marcadores inflamatórios investigados (GDF-15, IGF-1, folistatina, eHsp72, ferritina e PCR) mostraram-se associados aos critérios diagnósticos de sarcopenia, porém nenhum com sarcopenia. Como os estudos desta temática são insipientes, estudos adicionais são necessários para aprofundar o conhecimento e para, eventualmente, estabelecer o papel dos marcadores inflamatórios no diagnóstico e intervenção.

Palavras-chave:

Biomarcadores. Idoso.
Sarcopenia.

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Instituto de Geriatria e Gerontologia, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Centro Universitário Franciscano, Curso de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da Vida. Santa Maria, RS, Brasil.

Financiamento da pesquisa: Programa de Excelência Acadêmica da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX-CAPE). Tipo de subsídio: bolsa de estudos.

Abstract

Objective: To identify the relationship between inflammatory markers and sarcopenia, and the diagnostic criteria of the condition among the elderly. **Methods:** A systematic review was performed based on the consultation of the PubMed and LILACS databases. Eligible original articles were those involving individuals aged 60 years or more, which investigated sarcopenia [low muscle mass (MM) associated with poor muscle strength and/or reduced physical performance, according to the *European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus* (EWGSOP)] or its diagnostic criteria, published in English or Portuguese, between 2010-2015. **Results:** Four articles were included in the review, the principle results of which were: the growth differentiation factor (GDF-15) exhibited a negative correlation with MM, handgrip strength and gait speed; the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) correlated positively with MM; follistatin exhibited a weak correlation with physical performance; activin A and myostatin did not correlate with the diagnostic criteria; the highest tercile of extracellular heat shock protein 72 (eHsp72) was associated with lower median levels of MM, handgrip strength and gait speed; elderly persons with low MM had higher serum ferritin concentrations; women with low MM exhibited lower serum concentration levels of C-reactive protein (CRP). **Conclusion:** the six investigated inflammatory markers (GDF-15, IGF-1, follistatin, eHsp72, ferritin and CRP) were associated with the diagnostic criteria for sarcopenia, but not with sarcopenia itself. As research in this area is still developing, additional studies are required to broaden knowledge and eventually establish the role of these markers in the diagnosis and management of sarcopenia.

Keywords: Biomarkers. Elderly. Sarcopenia.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é desencadeado por alterações fisiológicas que ocorrem de forma distinta entre os indivíduos e seus sistemas orgânicos. Dentre essas alterações está a modificação da composição corporal, onde há o aumento da massa gorda e gordura visceral e redução involuntária da massa muscular¹. De acordo com o Consenso Europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)², a sarcopenia é uma síndrome geriátrica caracterizada por baixa massa muscular associada à baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico. Essa síndrome está associada com desfechos adversos como: incapacidade funcional (dependência)^{2,3}, baixa qualidade de vida³ e risco de morte².

A presença dos critérios possibilita diagnosticar três estágios distintos da sarcopenia: pré-sarcopenia, quando há baixa massa muscular; sarcopenia, quando há baixa massa muscular associada à baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico; e sarcopenia grave, quando há inadequação dos três critérios diagnósticos^{2,4}.

Existem vários mecanismos envolvidos na gênese e evolução da sarcopenia, dentre os quais podem-

se destacar os fatores neuroendócrinos [como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), resistência à insulina], os fatores relacionados à idade (hormônios sexuais, apoptose, disfunção mitocondrial), a nutrição inadequada/mal absorção, o desuso (imobilidade, inatividade física, gravidade zero) e as doenças neurodegenerativas (perda de neurônios motores)^{2,3}. A inflamação também é um dos fatores envolvidos^{1,3}. Estudos apontam os efeitos deletérios dos marcadores inflamatórios na quantidade, qualidade e funcionalidade muscular^{5,6}.

O processo inflamatório decorre de alterações nos mediadores anabólicos e catabólicos. O declínio das concentrações séricas de hormônios anabólicos como a testosterona, hormônio do crescimento (GH), insulina e IGF-1, ocasiona o catabolismo muscular. A queda do GH e IGF-1 diminui o recrutamento das células satélites no tecido muscular e a síntese proteica. Consequentemente, há o aumento da produção de mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias, e dos marcadores inflamatórios produzidos pelos hepatócitos que aceleram o processo de catabolismo muscular. Em contrapartida, com o aumento da produção desses mediadores inflamatórios, há uma redução de mediadores anti-inflamatórios^{4,7-9}.

Apesar do conhecimento do papel da inflamação na sarcopenia, os estudos sobre essa temática e sobre a relação entre os marcadores inflamatórios e os critérios diagnósticos de sarcopenia na população idosa, ainda são insipientes. Os mesmos podem contribuir para o melhor entendimento fisiopatológico, para o diagnóstico e o manejo da sarcopenia.

Assim, o presente artigo tem por objetivo conhecer, a partir de uma revisão sistemática, a relação de marcadores inflamatórios com sarcopenia e seus critérios diagnósticos em idosos.

MÉTODOS

Este artigo de revisão sistemática foi elaborado de acordo com as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁰, cujo projeto foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob número CRD42015017926.

Como critérios de elegibilidade foram selecionados artigos originais, publicados no período de 2010-2015, em inglês ou português, que abordassem a relação entre marcadores inflamatórios com a sarcopenia e seus critérios diagnósticos em idosos, com faixa etária igual ou superior a 60 anos de idade. Foram excluídos os artigos que não avaliaram a presença de sarcopenia (baixa massa muscular associada com baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico) ou de seus critérios diagnósticos (avaliação da massa muscular, força e/ou desempenho físico) conforme preconizado pelo Consenso Europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia do EWGSOP². Artigos publicados de janeiro a abril de 2010 foram excluídos por serem prévios ao Consenso supracitado². Estudos experimentais com animais, estudos *in vitro*, recomendações, diretrizes, revisões, protocolos, cartas, editoriais e relatos de caso também foram excluídos.

As estratégias de buscas e fontes foram direcionadas para artigos das bases eletrônicas PubMed e Lilacs, no período de janeiro a fevereiro de 2016, sendo que a última busca foi realizada em 13/02/2016. Para esse processo, foram utilizados os descritores do *Medical Subject Headings* (Mesh) e seus correlatos em português do Descritores em

Ciências da Saúde (DeCS): *sarcopenia* e *sarcopenias/sarcopenia*; *aged*; *older* e *elderly*/idoso; *biomarker* e *biomarkers*/biomarcadores e *biologic marker* e *biologic markers*/marcadores biológicos. Os descritores *inflammatory*/inflamatório; *inflammatory marker* e *inflammatory markers*/marcadores inflamatórios; *inflammatory biomarker* e *inflammatory biomarkers*/biomarcadores inflamatórios e *inflammatory cytokines*/citocinas inflamatórias, não descritos pelo Mesh e pelo DeCS porém citados amplamente em artigos também foram utilizados. A fim de ampliar a busca foram inseridos os entretermos de *biomarkers: serum marker* e *serum markers*/marcadores de soro descritos no Mesh. Os descritores e entretermos acima citados foram utilizados independentemente ou combinados com o auxílio dos boleadores: AND e OR e do termo truncado *sarcopeni**. A sequência de busca foi: [(*inflammatory* OR *biomarker* OR *biomarkers* OR *biologic marker* OR *biologic markers* OR *inflammatory marker* OR *inflammatory markers* OR *inflammatory biomarker* OR *inflammatory biomarkers* OR *serum marker* OR *serum markers* OR *inflammatory cytokines*) AND (*sarcopenia* OR *sarcopenias* OR *sarcopeni**) AND (*aged* OR *older* OR *elderly*)]. Os filtros utilizados nas buscas foram: estudos em seres humanos e publicados nos últimos seis anos.

A seleção inicial dos artigos foi realizada por dois revisores independentes que avaliaram a adequação dos artigos a partir das informações fornecidas no título e resumo. Posteriormente, os mesmos revisores avaliaram os textos completos dos artigos e fizeram a seleção final, de acordo com os critérios estabelecidos, de forma independente. Para o registro, foi utilizado um formulário padronizado, no qual os revisores efetuaram de forma independente, a extração dos seguintes dados: autor(es); ano de publicação; delineamento do estudo; população (sexo, local de recrutamento, idade/faixa etária, tamanho da amostra, país de realização do estudo); objetivo; métodos para mensuração dos critérios diagnósticos de sarcopenia; marcadores inflamatórios avaliados; síntese dos principais resultados relativos à sarcopenia; conclusão do estudo; estudos com sarcopenia e/ou estudos envolvendo os critérios diagnósticos de sarcopenia. Nos casos de divergências na seleção de artigo(s), o terceiro autor também fez a leitura, opinando pela inclusão ou exclusão do(s) mesmo(s).

A qualidade e riscos de viés dos artigos inclusos na revisão foi realizada por meio do instrumento *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)¹¹ que avalia a qualidade de estudos observacionais por meio de 22 critérios. O STROBE foi traduzido para o português e validado por Malta et al.¹². Para pontuação dos artigos foi utilizada a metodologia de Mendes et al.¹³ onde cada um dos 22 critérios recebeu uma pontuação de 0 a 1. Após a avaliação de todos os critérios, cada artigo recebeu uma nota de 0 a 22 de cada revisor e a nota final foi obtida por meio da média. A pontuação foi transformada em percentual, sendo considerado de boa qualidade, os artigos com percentual superior a 50%.

RESULTADOS

Na Figura 1, é apresentado, detalhadamente, o fluxograma de seleção dos artigos. Como pode-se perceber, foram inicialmente identificados 154 artigos, dos quais apenas quatro, todos em inglês, foram incluídos na revisão sistemática.

A tabela 1 apresenta a pontuação, em números absolutos e relativos, da qualidade dos quatro artigos identificados a partir dos critérios estabelecidos pelo STROBE para estudos observacionais. Todos os artigos atingiram um percentual superior a 50%, sendo considerados de boa qualidade e, assim, foram incluídos na presente revisão.

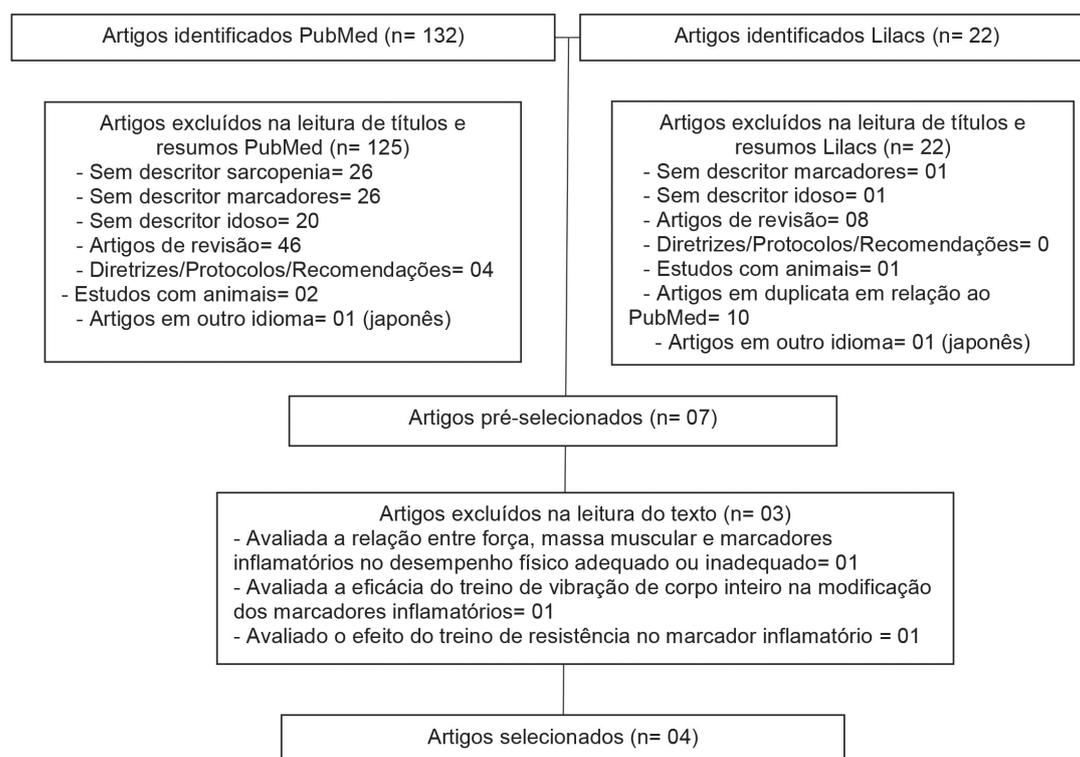


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. Santa Maria, RS, 2016.

Tabela 1. Pontuação e percentual da qualidade dos artigos inclusos de acordo com o STROBE. Santa Maria, RS, 2016.

Autor(es)/ano de publicação	Qualidade dos artigos Pontuação (%)
Hofmann et al., 2015 ¹⁴	18,5 (84,09)
Ogawa et al., 2012 ¹⁵	18,4 (83,63)
Chung et al., 2013 ¹⁶	19,1 (86,81)
Santos et al., 2014 ¹⁷	18,8 (85,45)

Em relação ao delineamento dos artigos incluídos todos são estudos observacionais, sendo um prospectivo¹⁴ e três transversais¹⁵⁻¹⁷.

Todos os artigos incluídos apresentaram a relação entre marcadores inflamatórios e os critérios diagnósticos de sarcopenia. Hofmann et al.¹⁴ e Ogawa et al.¹⁵ avaliaram essa relação com os três critérios diagnósticos (massa muscular, força muscular e desempenho físico) e, Chung et al.¹⁶ e Santos et al.¹⁷, com o critério massa muscular. Somente Hofmann et al.¹⁴, avaliou essa relação com sarcopenia diagnosticada de acordo com EWGSOP.

Para avaliar a massa muscular (MM), Hofmann et al.¹⁴ e Ogawa et al.¹⁵ utilizaram como instrumento de avaliação da composição corporal a bioimpedância elétrica (BIA) e, Chung et al.¹⁶ e Santos et al.¹⁷ utilizaram o Raio-X de Dupla Energia (DEXA).

A força muscular foi avaliada em dois estudos pela avaliação da força de preensão palmar (FPP) por meio da dinamometria^{14,15}. Além da FPP, Hofmann et al.¹⁴, averiguaram a força muscular pela força isocinética de extensão do joelho, por meio do Teste de Pico de Torque Isocinético de Joelho a 60° (PTE).

O desempenho físico foi averiguado por Hofmann et al.¹⁴, por meio do Teste de Velocidade da Marcha (VM), Teste de Caminhada de Seis Minutos e Teste de Elevação da Cadeira. Ogawa et al.¹⁵ utilizaram a VM.

Foram analisados oito marcadores inflamatórios associados com a sarcopenia e/ou seus critérios diagnósticos: fator de diferenciação do crescimento (GDF-15); fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1); folistatina; activina A; miostatina, que compõem a superfamília do fator transformador de crescimento beta (TGF- β) no estudo de Hofmann et al.¹⁴; proteína de choque térmico extracelular 72 (eHsp72) analisado por Ogawa et al.¹⁵; ferritina verificada no estudo de Chung et al.¹⁶ e proteína C reativa (PCR) que foi averiguada no estudo de

Santos et al.¹⁷. Ogawa et al.¹⁵ também analisou a interleucina-6 (IL-6) combinada com a eHsp72 e sua associação com a FPP.

No estudo de Hofmann et al.¹⁴, entre as mulheres idosas independentemente de serem classificadas como sarcopênicas ou não sarcopênicas, foram encontradas maiores concentrações séricas de GDF-15 e menores de IGF-1. Também foi verificada correlação significativa do GDF-15 com todos os critérios diagnósticos de sarcopenia MM, força muscular (FPP) e desempenho físico (Teste de Caminhada de Seis Minutos e VM). IGF-1 e folistatina apresentaram, respectivamente, correlação somente com os critérios MM e desempenho físico, avaliado pelo Teste de Elevação da Cadeira. A activina A e a miosina, não apresentaram correlação com nenhum dos critérios diagnósticos de sarcopenia. E, nenhum marcador isolado ou combinado refletiu a sarcopenia.

Foi observado, no estudo de Ogawa et al.¹⁵, que concentrações séricas de eHsp72 mostraram-se associadas com todos os critérios diagnósticos de sarcopenia (baixa MM avaliada por BIA; baixa força muscular avaliada por FPP; baixo desempenho físico avaliado por VM), independente do sexo, idade e incidência de patologias e, maior risco para baixa FPP quando combinadas concentrações séricas médias e altas de IL-6 e eHsp72 ajustadas para sexo e idade.

No estudo de Chung et al.¹⁶ os idosos com baixa massa muscular esquelética apendicular (MMEA) apresentaram maiores concentrações séricas de ferritina, porém, com diferença estatisticamente significativa somente entre os homens. Santos et al.¹⁷ encontraram correlação entre PCR e massa apendicular livre de gordura (MALG) e maiores concentrações séricas de PCR nas idosas com baixa MALG.

As características dos artigos, bem como a síntese dos principais resultados, encontram-se descritos no quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática. Santa Maria, RS, 2016.

Autor(es)/ Ano de publicação/ Delimitação do estudo	População (sexo, local de recrutamento, idade/faixa etária, tamanho da amostra, país) e Objetivo	Métodos para mensuração dos critérios diagnósticos de sarcopenia	Marcadores inflamatórios avaliados	Síntese dos principais resultados relativos à sarcopenia e conclusão do estudo
Estudo com sarcopenia				
Hofmann et al. ¹⁴ Ano: 2015 Delimitação: Estudo prospectivo	População: Mulheres jovens da comunidade - N= 17, Idade= 22-28 anos Idosas residentes em instituições de longa permanência - N= 81, Idade= 65-92 anos - País= Áustria Objetivo: Investigar se as concentrações séricas de membros da superfamília do fator transformador de crescimento beta (IGF-β) tais como GDF-15, a miostatina, ativina A ou o seu antagonista follistatina, bem como o IGF-1 diferem entre mulheres jovens e idosas com diferentes estágios de dinapenia ou com sarcopenia.	Massa muscular: - IMME foi calculado através da equação MM/A^2 (kg/m ²) Método de mensuração da MM= BIA Ponto de corte IMME= ≤6,75 kg/m ² Força muscular: - FPP= avaliada por dinamometria Ponto de corte FPP= considerado o melhor resultado. - PTE= avaliada a força extensora do joelho. Ponto de corte PTE= ≤61,5 Nm Desempenho físico: - VM em percurso de dez metros= foi cronometrado o tempo percorrido em velocidade máxima no percurso de seis metros. Ponto de corte= ≤1 m/s - Teste de Caminhada de Seis Minutos= percorrido o mais rápido possível em um percurso por seis minutos. Ponto de corte= distância em metros percorrida em seis minutos. - Teste de Elevação da Cadeira= sentar e levantar da cadeira o mais frequente possível no tempo de 30 segundos, Ponto de corte= adequado quando houve mais de 50% de domínio do teste. Foram consideradas sarcopênicas as mulheres com baixa MM (IMME ≤6,75 kg/m ²), associada com baixa força muscular (PTE≤61,5 Nm) e/ou baixo desempenho físico (VM).	- GDF-15 - IGF-1 - Follistatina - Activina A - Miostatina	GDF-15: as idosas apresentaram concentrações séricas maiores de GDF-15 ($p<0,001$) quando comparadas as mulheres jovens, independente da presença ou ausência de sarcopenia. GDF-15 apresentou correlação negativa moderada com MM ($r = -0,320, p < 0,01$), correlação negativa fraca com FPP ($r = -0,290, p < 0,01$) e Teste de Caminhada de 6 Minutos ($r = -0,261, p < 0,05$) e correlação positiva moderada com VM ($r = 0,333, p < 0,01$) e idade ($r = 0,388, p < 0,01$). IGF-1: as idosas apresentaram concentrações séricas menores de IGF-1 ($p < 0,001$), quando comparadas as mulheres jovens, independente da presença ou ausência de sarcopenia. Houve correlação positiva moderada do IGF-1 com MM ($r = 0,365; p < 0,01$) e negativa moderada com idade ($r = -0,359, p < 0,01$). Na análise de regressão linear múltipla com a combinação entre marcadores, idade e massa gorda, o IGF-1 foi o único marcador inflamatório moderadamente preditivo para MM (+2,9%). Follistatina: nas idosas a follistatina apresentou correlação positiva fraca com desempenho físico avaliado pelo Teste de Elevação da Cadeira ($r = 0,220; p < 0,05$). Não foi observada correlação com idade, MM e desempenho físico. Activina A: não houve diferença na concentração sérica entre mulheres idosas e jovens, nem em relação à sarcopenia. Não foi encontrada correlação significativa com idade, e os critérios diagnósticos de sarcopenia. Miostatina: não houve diferença na concentração sérica entre mulheres idosas e jovens, nem em relação à sarcopenia. Não foi encontrada correlação significativa com idade, e os critérios diagnósticos de sarcopenia. Conclusão: a presença isolada ou combinada de marcadores inflamatórios não reflete o quadro de sarcopenia em mulheres idosas.

continua

Continuação do Quadro 1

Autor(es)/ Ano de publicação/ Delimitação do estudo	População (sexo, local de recrutamento, idade/faixa etária, tamanho da amostra, país) e Objetivo	Métodos para mensuração dos critérios diagnósticos de sarcopenia	Marcadores inflamatórios avaliados	Síntese dos principais resultados relativos à sarcopenia e conclusão do estudo
Estudos envolvendo os critérios diagnósticos de sarcopenia				
Ogawa et al. ¹⁵ Ano: 2012 Delimitação: Estudo transversal	População: Idosos da comunidade - N= 652 - N mulheres= 382, N homens= 270, Idade= 65-96 anos - País= Japão Objetivo: Avaliar concentrações séricas da proteína eHsp72 em pessoas idosas e investigar a sua interação potencial com os componentes de sarcopenia (força muscular, desempenho físico e massa muscular esquelética).	Massa muscular: - Método de mensuração= BIA. Força muscular: - Método de mensuração= dinamometria para averiguar a FPP. Desempenho físico: - Método de mensuração= VM efetuada em um percurso plano de 11 metros (a velocidade e o número de passos foram avaliados no ponto médio de 5 metros do percurso).	- eHsp72	eHsp72: indivíduos com concentrações séricas maiores de eHsp72 (maior tercil) apresentaram níveis médios de MM, FPP e VM significativamente menores que os indivíduos com concentrações séricas menores de eHsp72 ($p<0,01$). Na análise de regressão logística múltipla, com ajuste para idade, sexo e incidência de patologias, foi observado que o maior tercil de eHsp72 manteve associação significativa com os tercis mais baixos de MM (OR 2,72; IC 95%= 1,21-6,16; $p<0,01$), FPP (OR 2,60; IC 95%= 1,17-5,81; $p<0,01$) e baixa VM (OR 1,82; IC 95%= 1,03-3,20; $p<0,01$). E maior risco para FPP baixa quando combinadas concentrações séricas médias e altas de IL-6 e eHsp72 ajustadas para idade e sexo (OR 3,31; IC 95%= 1,48-7,41). Conclusão: a presença de concentrações séricas maiores de eHsp72 foi associada com alterações dos critérios diagnósticos de sarcopenia, sendo este um potencial marcador da sarcopenia.
Chung et al. ¹⁶ Ano: 2013 Delimitação: Estudo transversal	População: Idosos da comunidade - N mulheres= 1693, N homens= 1250, Idade= 60 anos ou mais - País= Coreia Objetivo: Analisar a relação da composição corporal com vários fatores para risco cardiometabólico em uma população idosa participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES)	Massa muscular: - MMEA calculada através da equação MMEA/P (kg) Método de mensuração da MMEA= DEXA Ponto de corte= sarcopenia quando % MMEA de 32,5% para homens e 25,7% para mulheres	- Ferritina	Ferritina: idosos com baixa MMEA apresentaram concentrações séricas maiores de ferritina quando comparados aos idosos com adequada MMEA, porém com diferença estatisticamente significativa somente entre os homens ($p<0,001$). Conclusão: Em relação a composição corporal, idosos com obesidade sarcopênica apresentaram maior resistência a insulina e a presença de mais fatores de risco cardiometabólico, quando comparados com idosos somente obesos ou sarcopênicos.

continua

Continuação do Quadro 1

Autor(es)/ Ano de publicação/ Delimitação do estudo	População (sexo, local de recrutamento, idade/faixa etária, tamanho da amostra, país) e Objetivo	Métodos para mensuração dos critérios diagnósticos de sarcopenia	Marcadores inflamatórios avaliados	Síntese dos principais resultados relativos à sarcopenia e conclusão do estudo
Santos et al. ¹⁷ Ano: 2014 Delimitação: Estudo transversal	População: Mulheres pós- menopáusicas da comunidade - N= 149, Idade= média de 67,17(±6,12) anos - País= Brasil Objetivo: Examinar a associação de sarcopenia e obesidade sarcopênica com fatores de risco cardiometabólico em mulheres pós-menopáusicas.	Massa muscular: - M _{ALG} = calculada através da equação M _{ALG} / A(m) ² Método de mensuração da M _{ALG} = DEXA Ponto de corte: sarcopenia quando baixa M _{ALG} (<5,45 kg/m ²)	- PCR	PCR: idosas com baixa M _{ALG} apresentaram concentrações séricas menores de PCR, quando comparadas com as idosas com M _{ALG} normal (<i>p</i> <0,05). Também foi observada correlação positiva e fraca entre baixa M _{ALG} e PCR (<i>r</i> =0,27, <i>p</i> <0,01). Conclusão: Os critérios utilizados para definir sarcopenia não foram associados com risco cardiometabólico.

BIA= bioimpedância elétrica; DEXA= raio-X de dupla energia; eHsp72= proteína de choque térmico extracelular; FPP= força de preensão palmar; GDF-15= fator de diferenciação do crescimento; IC= Intervalo de
Confiança; IGF-1= fator de crescimento semelhante à insulina-1; IMME= índice de massa muscular esquelética; M_{ALG}/A(m)²= massa apendicular livre de gordura dividida pela altura em metros ao quadrado; MM=
massa muscular; MM/A (kg/m)²= massa muscular dividida pela altura ao quadrado em metros; kg/m²= quilograma por metro quadrado; m/s= metros por segundo; M_{ALG}= massa apendicular livre de gordura; MME/A=
massa muscular esquelética apendicular; MME/A/P (kg)= massa muscular esquelética apendicular dividida pelo peso em quilograma; N= número amostral; Nm= Newtons-metro; OR= Odds Ratio (Razão de Chance);
PCR= proteína C reativa; P,TE= Teste de Pico de Torque Isocinético de Joelho a 60°; IGF-1= fator de crescimento beta; VM= velocidade da marcha.

DISCUSSÃO

No presente artigo, buscou-se apresentar uma revisão sistemática sobre a relação de marcadores inflamatórios com sarcopenia e/ou seus componentes. Através da mesma, foram identificados apenas quatro artigos originais, o que ressalta a insipiência da temática. Nesta revisão, observou-se que apenas o estudo de Hofmann et al.¹⁴ analisou a associação de marcadores inflamatórios com sarcopenia (diagnosticada de acordo com o EWGSOP)². Os pesquisadores incluíram cinco marcadores nas suas análises: GDF-15¹⁴, IGF-1¹⁴, folistatina¹⁴, activina A¹⁴, miostatina¹⁴. Destes, nenhum marcador mostrou-se associado à sarcopenia. Ogawa et al.¹⁵, Chung et al.¹⁶, Santos et al.¹⁷ e também Hofmann et al.¹⁴ investigaram a associação de marcadores inflamatórios com critérios diagnósticos de sarcopenia, sendo identificados oito marcadores inflamatórios (eHsp72¹⁵, ferritina¹⁶, PCR¹⁷, GDF-15¹⁴, IGF-1¹⁴, folistatina¹⁴, activina A¹⁴ e miostatina¹⁴). Destes, verificou-se que seis marcadores (eHsp72¹⁵, ferritina¹⁶, PCR¹⁷, GDF-15¹⁴, IGF-1¹⁴ e folistatina¹⁴) apresentaram associação com critérios diagnósticos de sarcopenia.

Em relação a qualidade dos artigos, de acordo com os critérios STROBE, os estudos observacionais apresentaram percentual superior a 80% refletem a boa qualidade dos estudos inclusos, sendo que o instrumento STROBE auxilia a verificar a transparência metodológica do estudo¹¹.

A citocina TGF- β e os componentes de sua superfamília (activina A, miostatina, GDF-15 e folistatina), proteína IGF-1 e a quimiocina eHsp72, possuem atuação no sistema imunológico¹⁸, no estresse¹⁹, desordens linfoproliferativas²⁰ e principalmente no processo inflamatório^{19,21,22}. São consideradas marcadores preditores do processo inflamatório de doenças crônicas não transmissíveis como cardiopatias²⁰, artrite reumatoide^{18,22}, esclerose sistêmica¹⁸ e osteoartrose¹⁸.

O GDF-15 é pouco produzido pelos tecidos, porém, sua produção excessiva origina efeitos deletérios diretamente no músculo, que ocasionam a

redução da massa muscular²³. Bloch et al.¹⁹ observaram em seu estudo com idosos em cuidado intensivo a associação entre maiores concentrações séricas de GDF-15 e redução da massa muscular. Resultados estes, que reforçam os obtidos por Hofmann et al.¹⁴ que encontraram correlação negativa entre GDF-15 e massa muscular e também com FPP e velocidade da marcha ($p < 0,01$).

O IGF-1 atua como regulador positivo do crescimento muscular²³. Entretanto, o processo de envelhecimento desencadeia a queda do IGF-1¹⁶. Hofmann et al.¹⁴ verificaram que as idosas independentemente de serem classificadas como sarcopênicas ou não sarcopênicas, quando comparadas as mulheres jovens, apresentaram concentrações séricas inferiores de IGF-1 ($p < 0,01$). A folistatina, antagonista da activina A e miostatina, assim como o IGF-1 também age como regulador positivo do crescimento muscular²³. Enquanto que a activina A e a miostatina, quando excretadas de forma excessiva, ocasionam, respectivamente, atrofia muscular e prejuízo na regeneração muscular²³. Hofmann et al.²⁴ ao efetuarem treino de resistência com 41 idosas, avaliadas no início, no terceiro e no sexto mês de treinamento, observaram maiores concentrações séricas de folistatina associada ao maior tempo de treinamento ($p = 0,008$); porém não encontraram modificações nas concentrações séricas de activina A e miostatina. Sendo estes resultados, semelhantes aos encontrados por Hofmann et al.¹⁴.

A eHsp72, em concentrações elevadas reflete o nível de estresse celular que contribui para diminuição da massa muscular²¹. Ogawa et al.¹⁵ observaram a associação entre aumento da eHsp72 e baixa massa muscular. Assim como Perreault et al.²¹, que em seu estudo com 26 idosos submetidos a 16 semanas de treinamento físico, verificaram que a redução de concentrações séricas de eHsp72 aumentou a quantidade de massa muscular ($p = 0,03$), em virtude do decréscimo do processo inflamatório.

A associação entre maiores concentrações séricas dos marcadores inflamatórios GDF-15 e eHsp72 e baixa FPP, investigadas por Hofmann et al.¹⁴ e Ogawa et al.¹⁵, respectivamente, corroboram com

os resultados de Baylis et al.²⁵, que verificaram associação entre maior carga inflamatória e baixa FPP ($p=0,001$). Ogawa et al.¹⁵, averiguaram maior risco para baixa FPP em idosos (OR 3,31; IC 95% = 1,48-7,41) que apresentaram concentrações séricas médias e altas combinadas de eHsp72 e IL-6. A IL-6 é considerada um dos mais importantes mediadores inflamatórios do processo de envelhecimento e está correlacionada positivamente com redução da massa magra²⁶, declínio funcional²⁶ e mortalidade²⁶. O estudo de Puzianowska-Kuźnicka et al.²⁷ com 3496 idosos, verificou que as concentrações séricas de IL-6 aumentam com a idade e estão associadas com pior desempenho físico e maior déficit cognitivo ($p<0,001$).

A ferritina, considerada uma proteína de fase aguda, está envolvida no processo inflamatório sistêmico²⁸ e no estresse oxidativo²⁹. Assim como Chung et al.¹⁶, que observaram entre os idosos sarcopênicos maiores concentrações séricas de ferritina, Kim et al.³⁰ ao avaliarem a associação entre ferritina sérica e sarcopenia em 952 homens e 1380 mulheres idosos (60 anos ou mais), também obtiveram como resultado a presença de concentrações séricas maiores de ferritina entre as idosas sarcopênicas ($p<0,001$).

Maiores concentrações séricas de PCR estão associadas com incapacidade e mortalidade, aumento do risco de baixa força muscular e são correlacionadas com menor massa muscular em indivíduos mais velhos³¹⁻³³. Legrand et al.³⁴, em seu estudo com 567 idosos, verificaram que valores elevados de PCR foram associados com a baixa pontuação no *Short Physical Performance Battery* (SPPB) que avalia desempenho físico.

Cabe destacar que idosos com massa muscular preservada podem apresentar alterações nos marcadores inflamatórios. Isto porque o *inflammaging* (inflamação sistêmica crônica e de baixo grau, comum no envelhecimento), é decorrente de alterações no sistema imune, nos mediadores inflamatórios, das

modificações na composição corporal (aumento do tecido adiposo), além de doenças agudas e crônicas que aumentam de forma independente os marcadores inflamatórios³⁵.

Por fim, podem ser destacados como fatores limitantes desta revisão sistemática a utilização de diferentes métodos e pontos de corte para diagnosticar e mensurar os critérios diagnósticos de sarcopenia, o que pode superestimar ou subestimar os mesmos. Outro fator limitante foi a heterogeneidade populacional dos estudos, com populações compostas por homens e mulheres e em diferentes países, o que impossibilitou averiguar o perfil inflamatório de uma população específica.

CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática, foram incluídos quatro artigos. Somente um deles avaliou sarcopenia diagnosticada de acordo com o Consenso do EWGSOP.

Em relação à sarcopenia, pode-se observar que, dos cinco marcadores inflamatórios estudados (GDF-15, IGF-1, folistatina, activina A e miostatina), nenhum mostrou-se associado a essa condição.

Quanto aos critérios diagnósticos de sarcopenia, dos oito marcadores inflamatórios estudados (GDF-15, IGF-1, folistatina, activina A, miostatina, eHsp72, ferritina e PCR), apenas dois (activina A e miostatina) não se mostraram associados aos mesmos.

Neste contexto, a escassez de estudos sobre a relação entre marcadores inflamatórios e a sarcopenia e seus critérios diagnósticos aponta a necessidade de realização de mais pesquisas sobre a temática, a fim de contribuir com o aprofundamento sobre os mecanismos fisiopatológicos da sarcopenia, bem como no estabelecimento dos marcadores inflamatórios no diagnóstico, intervenção e acompanhamento dessa condição.

REFERÊNCIAS

1. Pícoli TS, De Figueiredo LL, Patrizzi LJ. Sarcopenia e envelhecimento. *Fisioter Mov* [Internet]. 2011 [acesso em 21 jan. 2016];24(3):455-62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502011000300010
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 [acesso em 21 jan. 2016];39(4):412-23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703>
3. Diz JBM, Queiroz BZ, Tavares LB, Pereira LSM. Prevalência de sarcopenia em idosos: resultados de estudos transversais amplos em diferentes países. *Rev Bras Geriatr Gerontol* [Internet]. 2015 [acesso em 21 jan. 2016];18(3):665-78. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-982320150003000665&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
4. Zembroń-Lacny A, Dziubek W, Rogowski L, Skorupka E, Dabrowska G. Sarcopenia: Monitoring, molecular mechanisms, and physical intervention. *Physiol Res* [Internet]. 2014 [acesso em 07 fev. 2016];63(6):683-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157651>
5. Cristi C, Collado PS, Márquez S, Garatachea N, Cuevas MJ. Whole-body vibration training increases physical fitness measures without alteration of inflammatory markers in older adults. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2013 [acesso em 21 jan. 2016];14(6):1-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237186>
6. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2009 [acesso em 21 jan. 2016];13(9B):3103-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438806>
7. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* [Internet]. 2014 [acesso em 07 fev. 2016];33(1):64-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631844>
8. Pierine DT, Nicola M, Oliveira EP. Sarcopenia : alterações metabólicas e consequências no envelhecimento. *Rev Bras Ciênc Mov* [Internet]. 2009 [acesso em 08 fev. 2016];17(3):96-103. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/viewFile/999/1409>
9. Brito CJ, Volp ACP, Nóbrega OT, Silva Júnior FL, Mendes EL, Roas AFCM, et al. Exercício físico como fator de prevenção aos processos inflamatórios decorrentes do envelhecimento. *Motriz Rev Educ Fís* [Internet]. 2011 [acesso em 10 mar. 2017];17(3):544-55. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-65742011000300017
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther* [Internet]. 2009 [acesso em 21 jan. 2016];89(9):873-80. Disponível em: <http://annals.org/aim/article/744664/preferred-reporting-items-systematic-reviews-meta-analyses-prisma-statement>
11. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* [Internet]. 2007 [acesso em 13 fev. 2016];335(7624):806-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947786>
12. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [acesso em 17 fev. 2016];44(3):559-65. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021
13. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MTA. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2012 [acesso em 17 fev. 2016];28(8):1423-37. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000800002
14. Hofmann M, Halper B, Oesen S, Franzke B, Stuparits P, Tschan H, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol* [Internet]. 2015 [acesso em 13 fev. 2016];64:35-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681638>
15. Ogawa K, Kim H, Shimizu T, Abe S, Shiga Y, Calderwood SK. Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people. *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2012 [acesso em 13 fev. 2016];17(3):349-59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312957/>

16. Chung JY, Kang HT, Lee DC, Lee HR, Lee YJ. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2013 [acesso em 13 fev. 2016];56(1):270-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079031>
17. Santos EP, Gadelha AB, Safons MP, Nóbrega OT, Oliveira RJ, Lima RM. Sarcopenia and sarcopenic obesity classifications and cardiometabolic risks in older women. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2014 [acesso em 13 fev. 2016];59:56-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766993>
18. Chaly Y, Hostager B, Smith S, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases. *Immunol Res* [Internet]. 2014 [acesso em 17 fev. 2016];59(1-3):266-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838142>
19. Bloch SAA, Lee JY, Syburra T, Rosendahl U, Griffiths MJD, Kemp PR, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs. *Thorax* [Internet]. 2015 [acesso em 17 fev. 2016];70(3):219-28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25516419>
20. Wojciechowska C, Wodniecki J, Wojnicz R, Romuk E, Jachéc W, Tomasiak A, et al. Neopterin and beta-2 microglobulin relations to immunity and inflammatory status in nonischemic dilated cardiomyopathy patients. *Mediat Inflamm* [Internet]. 2014 [acesso em 17 fev. 2016];1-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214716>
21. Perreault K, Courchesne-Loyer A, Fortier M, Maltais M, Barsalani R, Riesco E, et al. Sixteen weeks of resistance training decrease plasma heat shock protein 72 (eHSP72) and increase muscle mass without affecting high sensitivity inflammatory markers' levels in sarcopenic men. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2016 [acesso em 17 fev. 2016];28(2):207-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197717>
22. Phillips DJ, Kretser DM, Hedger MP. Activin and related proteins in inflammation: Not just interested bystanders. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2009 [acesso em 17 fev. 2016];20(2):153-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261538>
23. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia: the search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015 [acesso em 21 jan. 2016];22:58-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962896>
24. Hofmann M, Schober-Halper B, Oesen S, Franzke B, Tschan H, Bachl N, et al. Effects of elastic band resistance training and nutritional supplementation on muscle quality and circulating muscle growth and degradation factors of institutionalized elderly women: the Vienna Active Ageing Study (VAAS). *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2016 [acesso em 10 mar. 2017];116(5):885-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834098/>
25. Baylis D, Ntani G, Edwards MH, Syddall HE, Bartlett DB, Dennison EM, et al. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2014 [acesso em 07 jan. 2016];95(1):54-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858709>
26. Santos MLAS, Gomes WF, Pereira DS, Oliveira DMG, Dias JMD, Ferrioli E, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2011 [acesso em 13 fev. 2016];52(3):322-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627334>
27. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing* [Internet]. 2016 [acesso em 07 jul. 2016];13(1):1-12. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891873/pdf/12979_2016_Article_76.pdf
28. Oh IH, Choi EY, Park J-S, Lee CH. Association of serum ferritin and kidney function with age-related macular degeneration in the general population. *PLoS One* [Internet]. 2016 [acesso em 07 jul. 2016];11(4):1-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838228/pdf/pone.0153624.pdf>
29. Lu CH, Allen K, Oei F, Leoni E, Kuhle J, Tree T, et al. Systemic inflammatory response and neuromuscular involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Neuroimm Neuroinflamm* [Internet]. 2016 [acesso em 07 jul. 2016];3(4):1-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897985/pdf/NEURIMMINFL2015008474.pdf>
30. Kim TH, Hwang HJ, Kim SH. Relationship between serum ferritin levels and sarcopenia in korean females aged 60 years and older using the fourth korea national health and nutrition examination survey (KNHANES IV-2, 3), 2008-2009. *PLoS One* [Internet]. 2014 [acesso em 28 fev. 2016];9(2):2008-9. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587226

31. Meng Y, Wu H, Yang Y, Du H, Xia Y, Guo X, et al. Relationship of anabolic and catabolic biomarkers with muscle strength and physical performance in older adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015 [acesso em 28 fev. 2016];16:1-23. Disponível em: <http://bmc-musculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-015-0654-7>
32. Yang CW, Li CI, Li TC, Liu CS, Lin CH, Lin WY, et al. Association of sarcopenic obesity with higher serum high-sensitivity c-reactive protein levels in Chinese older males - A community-based study (Taichung Community Health Study-Elderly, TCHS-E). *PLoS One* [Internet]. 2015 [acesso em 21 jan. 2016];10(7):1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177029>
33. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol* [Internet]. 2009 [acesso em 08 fev. 2016];64(11):1183-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622801>
34. Legrand D, Adriaensen W, Vaes B, Matheï C, Wallemacq P, Degryse J. The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2013 [acesso em 08 fev. 2016];57(3):345-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830056><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830056>
35. Piovezan R, Ribeiro S. *Inflamaging: inflamação sistêmica e de baixo grau decorrente do envelhecimento*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; 2016 [acesso em 10 mar. 2017]. Módulo 1. Disponível em: http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/18761A-Separata_Inflamaging.pdf

Recebido: 17/08/2016

Revisado: 22/02/2017

Aprovado: 19/04/2017