

## Sarcopenia: Marcadores Inflamatórios e Humorais em Pacientes Idosos com Insuficiência Cardíaca

*Sarcopenia: Inflammatory and Humoral Markers in Older Heart Failure Patients*

Tamirys Delazeri Sangali,<sup>1</sup> Gabriela Corrêa Souza,<sup>1,2</sup> Édina Caroline Ternus Ribeiro,<sup>1</sup> Ingrid Dalira Schweigert Perry<sup>2</sup>  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Sarcopenia é altamente prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), e o envolvimento de biomarcadores em sua fisiopatologia é sugerido, mas poucos estudos foram realizados em relação a pacientes sarcopênicos com IC.

**Objetivos:** Avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e humorais e sarcopenia, bem como o impacto da sarcopenia na qualidade de vida e na capacidade funcional em pacientes mais velhos com IC.

**Métodos:** Neste estudo transversal, 90 pacientes ambulatoriais com IC, com idade  $\geq 60$  anos, foram avaliados quanto a sarcopenia (critérios diagnósticos EWGSOP2), inflamação (Proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR-as], Interleucina-6 [IL-6], fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) e marcadores humorais (testosterona total e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 [IGF-1]), atividade física (Questionário internacional de atividade física), qualidade de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – Questionário Minnesota sobre conviver com a insuficiência cardíaca), e capacidade funcional (teste de caminhada de 6 minutos). O nível de significância estatística adotado foi  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Os pacientes tinham uma média de idade de  $69,4 \pm 7,2$  anos, 67,8% eram do sexo masculino, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de  $35,9 \pm 11,9\%$  e 22 (24,4%) eram sarcopênicos. Idade ( $73,1 \pm 8,1$  e  $68,3 \pm 6,5$  anos;  $p = 0,006$ ), índice de massa corporal (IMC) ( $23,1 \pm 2,8$  e  $28,2 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), e FEVE ( $29,9 \pm 8,8$  e  $37,9 \pm 12,1\%$ ;  $p = 0,005$ ) eram diferentes nos grupos com e sem sarcopenia, respectivamente. Depois de normalizar em relação à idade, etnia, IMC, FEVE, e o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores de receptor de angiotensina, a sarcopenia foi associada a níveis séricos de IL-6 mais altos e capacidade funcional pior.

**Conclusão:** Em pacientes com IC, a sarcopenia foi associada aos níveis de IL-6 e à capacidade funcional.

**Palavras-chave:** Sarcopenia; Biomarcadores; Inflamação; Insuficiência Cardíaca.

### Abstract

**Background:** Sarcopenia is highly prevalent in heart failure (HF) patients, and the involvement of biomarkers in its pathophysiology is suggested, but little has been studied concerning HF sarcopenic patients.

**Objectives:** To evaluate the association between inflammatory and humoral markers with sarcopenia, as well as the impact of sarcopenia on quality of life and functional capacity in older HF patients.

**Methods:** In this cross-sectional study, 90 outpatient HF patients, aged  $\geq 60$  years, were evaluated for sarcopenia (EWGSOP2 diagnostic criteria), inflammation (high-sensitive C-reactive protein [hs-CRP], Interleukin-6 [IL-6], tumor necrosis factor alpha [TNF- $\alpha$ ]) and humoral markers (total testosterone and insulin-like growth factor-1 [IGF-1]), physical activity (International Physical Activity Questionnaire), quality of life (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), and functional capacity (6-minute walk test). The adopted level of significance was  $p < 0.05$ .

**Results:** Patients had a mean age of  $69.4 \pm 7.2$  years, 67.8% were male, with left ventricular ejection fraction (LVEF) of  $35.9 \pm 11.9\%$  and 22 (24.4%) were sarcopenic. Age ( $73.1 \pm 8.1$  and  $68.3 \pm 6.5$  years;  $p = 0.006$ ), body mass index (BMI) ( $23.1 \pm 2.8$  and  $28.2 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ), and LVEF ( $29.9 \pm 8.8$  and  $37.9 \pm 12.1\%$ ;  $p = 0.005$ ) were different between groups with and without sarcopenia, respectively. After adjusting for age, ethnicity, BMI, LVEF, and the use of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, sarcopenia was associated with higher serum levels of IL-6 and worse functional capacity.

**Conclusion:** In HF patients, sarcopenia was associated with IL-6 levels and functional capacity.

**Keywords:** Sarcopenia; Biomarkers; Inflammation; Heart Failure.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

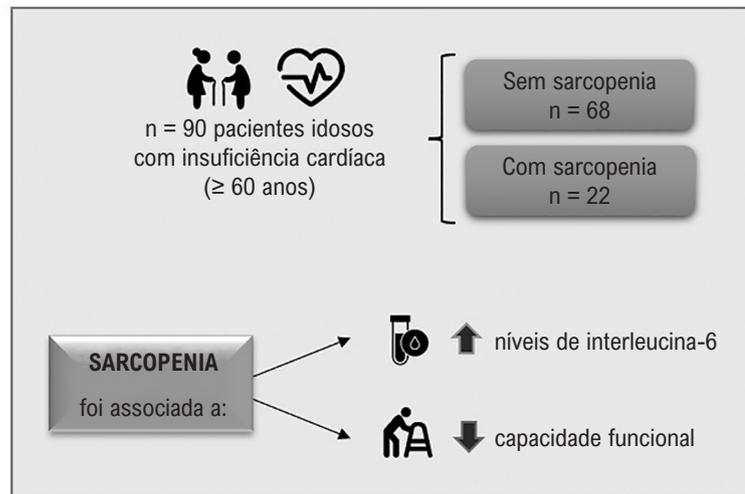
Correspondência: Gabriela Corrêa Souza •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 660. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: ggabrielacsouza@gmail.com

Artigo recebido em 29/06/2022, revisado em 02/03/2023, aceito em 05/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220369>

**Figura Central: Sarcopenia: Marcadores Inflamatórios e Humorais em Pacientes Idosos com Insuficiência Cardíaca**

Arq Bras Cardiol. 2023; 120(7):e20220369

Resumo dos resultados principais.

## Introdução

A sarcopenia, uma alteração muscular progressiva e generalizada da musculatura esquelética, que está associada ao aumento da probabilidade de resultados adversos, tais como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade,<sup>1</sup> tem recebido cada vez mais atenção em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) nos últimos anos.<sup>2</sup>

Já se reconhece que a sarcopenia tem uma importância clínica em relação à gravidade da IC e que as duas doenças podem interagir.<sup>3</sup> A prevalência da sarcopenia na IC pode variar de acordo com estudo. De acordo com uma meta-análise recente, a prevalência combinada da sarcopenia na IC foi de 34%,<sup>4</sup> mas ela pode chegar a 50% entre pacientes hospitalizados por piora da IC.<sup>5</sup> Ela também está associada a um prognóstico desfavorável,<sup>3</sup> contribuindo para a redução da capacidade de exercício,<sup>6</sup> mortalidade global e cardiovascular mais alta, e aumento das repetições da hospitalização, bem como a perda da autonomia e uma qualidade de vida pior.<sup>3,4</sup>

A etiologia da sarcopenia é complexa e multifatorial,<sup>7</sup> incluindo anormalidades endócrinas e metabólica, e tem interações próximas com a inflamação sistêmica de baixo grau em indivíduos idosos (inflammaging),<sup>7,8</sup> redução da síntese e da regeneração da proteína, aumento da apoptose e lise de proteína.<sup>8</sup> Nesse contexto, o desenvolvimento de possíveis biomarcadores especificamente relacionados a rotas fisiopatológicas diferentes, tais como a junção neuromuscular, fatores de crescimento, o sistema endócrino, renovação de proteínas e rotas comportamentais e inflamatórias, poderia ajudar a esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da sarcopenia na IC.<sup>8</sup>

A inclusão da avaliação de sarcopenia na rotina clínica é essencial para o tratamento de pacientes com IC, já

que a perda muscular nessa população é mais acelerada e acentuada,<sup>4</sup> especialmente em adultos mais velhos. Embora alguns biomarcadores tenham sido sugeridos,<sup>8</sup> esses aspectos ainda não foram elucidados em pacientes com IC. Considerando que a IC compartilha caminhos fisiopatológicos com a sarcopenia<sup>9</sup> e a possibilidade de usar esses biomarcadores nesses pacientes, o objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e humorais e sarcopenia, bem como o impacto da sarcopenia na qualidade de vida e na capacidade funcional em pacientes com IC mais velhos.

## Métodos

A amostra deste estudo transversal foi composta por idosos com IC de ambos os sexos (idade ≥ 60 anos), com pelo menos 3 meses de diagnóstico de IC, classificados de acordo com a classe funcional da New York Heart Association e triados no ambulatório de insuficiência cardíaca de um hospital terciário do sul do Brasil, que foram recrutados consecutivamente (Figura 1) entre março de 2018 e novembro de 2019. Os critérios de exclusão foram creatinina sérica ≥ 2,0 mg/dL, pacientes em terapia renal substitutiva, transplante cardíaco prévio, IC descompensada, congestão e/ou edema periférico avaliados em consulta médica, história de angina instável, tumores malignos ativos, infecção aguda, contraindicações para análise de bioimpedância elétrica (BIA) (como marca-passo ou cardioversor-desfibrilador implantável, pois no momento do planejamento do projeto ainda não havia evidências que corroboravam o uso seguro de BIA nesses indivíduos) e dificuldade de realizar testes funcionais (cadeirantes, amputados ou portadores de sequelas motoras de acidente vascular cerebral anterior).

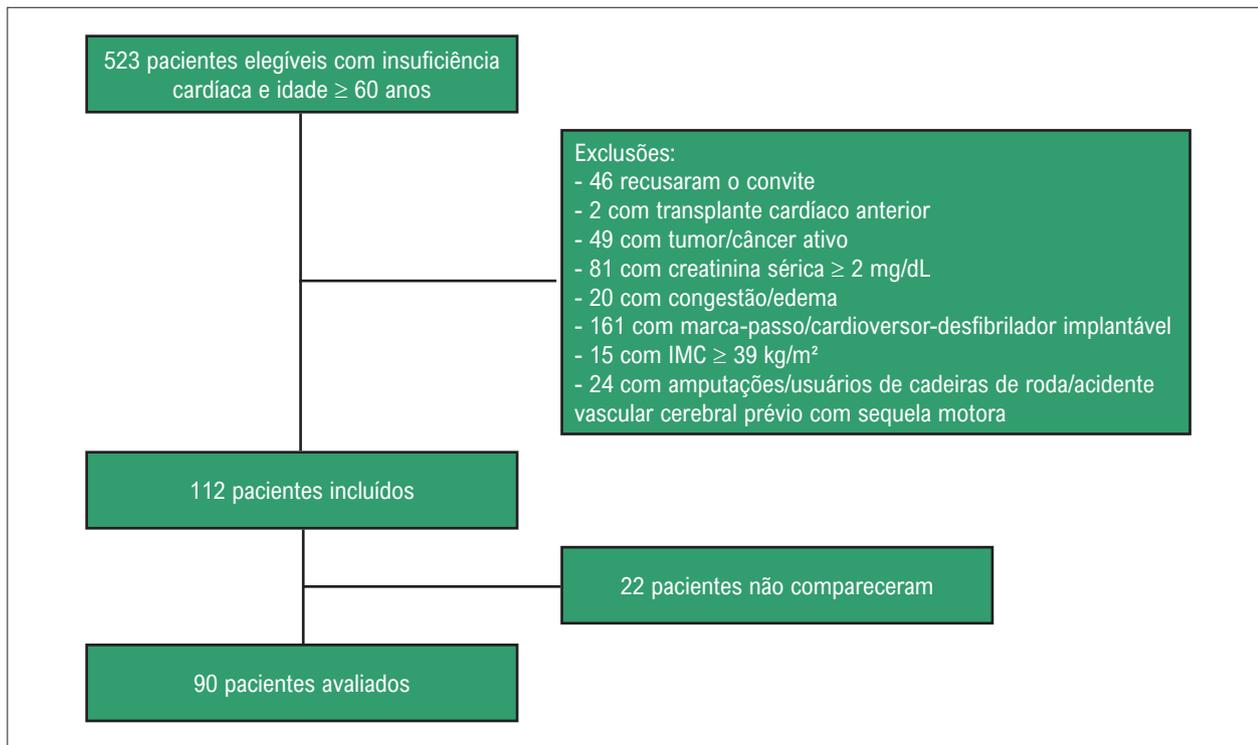


Figura 1 – Fluxograma de recrutamento de pacientes. IMC: índice de massa corporal.

### Características sociodemográficas, clínicas e antropométricas

Dados sociodemográficos, comorbidades, tratamento farmacológico, classe funcional da New York Heart Association, etiologia da IC e ecocardiograma bidimensional para obtenção do valor da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foram coletados dos prontuários e verificados durante a anamnese e consulta clínica do paciente.

Foi usada uma balança digital (Toledo®, Araçatuba, São Paulo, Brasil) para a pesagem dos pacientes, e um estadiômetro vertical (Veeder-Root® 2.0m, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil) foi usado para medir sua altura. O IMC foi calculado e classificado de acordo com os pontos de corte recomendados para adultos mais velhos.<sup>10</sup> Para calcular a circunferência muscular do braço (CMB), foi utilizada uma fita métrica não elástica (Cescorf Scientific, Cescorf, Brasil) para determinar a circunferência do braço. A espessura da dobra cutânea tricipital também foi medida. A partir do 50º percentil, a adequação da CMB foi calculada e classificada de acordo com o estado nutricional.<sup>11</sup> Além disso, com o paciente na posição sentada, com a perna dobrada em um ângulo de 90° e os pés apoiados no chão, a circunferência da panturrilha da perna não dominante foi medida no ponto mais largo.<sup>12</sup> Valores <31 cm foram considerados indicativos de massa muscular baixa.<sup>13</sup>

### Parâmetros inflamatórios e humorais

Os níveis séricos da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), e testosterona total foram determinados por protocolos hospitalares padrão: o valor da PCR-as foi

determinado pela análise de imunoturbidimetria, IGF-1, por quimioluminescência, e testosterona total, por imunoenensaio competitivo por eletroquimioluminescência.

Para a análise da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), amostras de sangue foram centrifugadas a 4 °C, 2500 rpm por 15 minutos para extração do soro e armazenadas a -80 °C for para análise posterior. Um kit de imunoenensaio multiplex ProcartexPlex 2-plex Human Custom High-Sensitivity (Thermo Fisher Scientific®, Vienna, Áustria: número de catálogo PPXS-02-MXPRKP3) foi usado de acordo com as instruções do fabricante. As amostras passaram por um processo único de descongelamento (para a presente análise), e a parte não utilizada foi descartada.

### Classificação da sarcopenia

O risco de sarcopenia foi avaliado usando o questionário SARC-F.<sup>14</sup> As categorias de sarcopenia provável, sarcopenia e sarcopenia grave foram definidas pelos critérios EWGSOP2, em que a sarcopenia provável é identificado pela presença de baixa força muscular; o diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa força muscular e baixa quantidade ou qualidade de músculos; e a sarcopenia grave é identificada quando é detectada a presença de baixa força muscular, baixa quantidade ou qualidade de músculos e baixo desempenho físico.<sup>1</sup>

### Força muscular

A força muscular foi avaliada pelo teste de força de preensão manual<sup>15</sup> e pelo teste de sentar e levantar cinco vezes.<sup>16</sup> O

teste de força de preensão manual foi realizado com um dinamômetro mecânico Jamar® (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL, EUA), com o paciente sentado com apoio para as costas, sem apoio para o braço, e com o cotovelo dobrado a 90°.17 O teste foi repetido três vezes com a mão dominante e o valor mais alto das três medições foi usado.18 Os pontos de corte EWGSOP2 foram usados (baixa força muscular: valores <27 kgf para homens e <16 kgf para mulheres).1

O teste de sentar e levantar cinco vezes mede o tempo necessário para um indivíduo levantar cinco vezes da posição sentada sem usar os braços. Os participantes foram instruídos a cruzar os braços sobre o peito e se levantar da cadeira uma vez. Se eles realizassem o movimento com sucesso, eles eram instruídos a repetir a manobra cinco vezes em seguida o mais rápido possível sem parar.16 O ponto de corte EWGSOP2 foi usado (baixa força muscular: tempo de teste >15 segundos).1

### Massa muscular

A massa muscular foi estimada usando-se uma equação preditiva.19 Para obter dados de bioimpedância elétrica, foi usado um analisador de bioimpedância Biodynamics BIA 450 (800mA, 50 kHz; Biodynamics Corporation, Seattle, Washington, EUA), seguindo protocolos padrão.20 Os valores EWGSOP2 foram usados para classificar a massa muscular (baixa massa muscular: massa muscular esquelética apendicular (MMEA) abaixo de 20 kg para homens e abaixo de 15 kg para mulheres). Os valores da MMEA também foram normalizados para a altura (MMEA/altura<sup>2</sup>), e a massa muscular baixa foi considerada <7,0 kg/m<sup>2</sup> e <5,5 kg/m<sup>2</sup> para homens e mulheres, respectivamente.1

### Desempenho físico

O desempenho físico foi avaliado pelo teste de velocidade de marcha de 6 metros. O paciente foi cronometrado enquanto andava em seu ritmo usual em um trajeto de 6 metros em uma linha reta marcada no chão.16 O teste foi aplicado duas vezes. O tempo mais rápido dos dois foi usado e um ponto de corte de ≤0,8 m/s foi considerado baixo desempenho físico.1

### Nível de atividade física

O nível de atividade física do paciente foi avaliado e classificado usando o Questionário internacional de atividade física - versão curta.21

### Capacidade funcional

A capacidade funcional foi medida com o teste de caminhada de 6 minutos de acordo com um protocolo padronizado.22 Uma distância de menos de 300 metros foi caracterizada como mau desempenho para pacientes com IC.23

### Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada usando a versão validade em português do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.24 A pontuação total variou entre 0 e 105 pontos, e as pontuações mais altas indicavam uma qualidade de vida mais baixa.

### Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado usando o WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows), versão 11.43, com base nos estudos conduzidos por Onoue et al. (2016) e Harada et al. (2017).25,26 Considerando um nível de significância de 5%, um poder de 80%, uma prevalência de sarcopenia estimada em 20% e um tamanho de efeito mínimo de 0,8 desvios padrão entre os grupos em relação aos parâmetros de PCR, TNF- $\alpha$ , IGF-1, e testosterona, chegou-se a um mínimo total de 90 pacientes.

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a normalidade dos dados. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para determinar a normalidade. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar as médias, foi aplicado o Teste t de Student para amostras independentes. Em caso de assimetria, o teste Mann-Whitney foi utilizado. Ao comparar as proporções, aplicou-se o qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. No caso da significância estatística, a análise residual normalizada foi usada para localizar as associações.

Para controlar fatores de confusão, as análises de regressão de Poisson univariada e multivariada foram utilizadas. Variáveis com um p-valor <0,10 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. O nível de significância foi definido em 5% (p<0,05), e as análises foram realizadas no SPSS 21.0.

### Resultados

Foram incluídos noventa pacientes com IC, 67,8% do sexo masculino, com uma média de idade de 69,4  $\pm$  7,2 anos. As classes funcionais I e II da New York Heart (77,8%) e a etiologia não isquêmica (71,1%) predominaram, com uma FEVE média de 35,9  $\pm$  11,9%. Em relação ao tratamento farmacológico, 94,4% dos pacientes foram tratados com betabloqueadores, e 93,3% foram tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)/bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) (Tabela 1).

Um risco de sarcopenia foi identificado em 35 (38,9%) pacientes, sarcopenia provável, em 39 (43,3%), sarcopenia, em 22 (24,4%), e sarcopenia grave em 4 (4,4%). Os valores médios para massa muscular, força muscular e desempenho físico são apresentados na Figura 2.

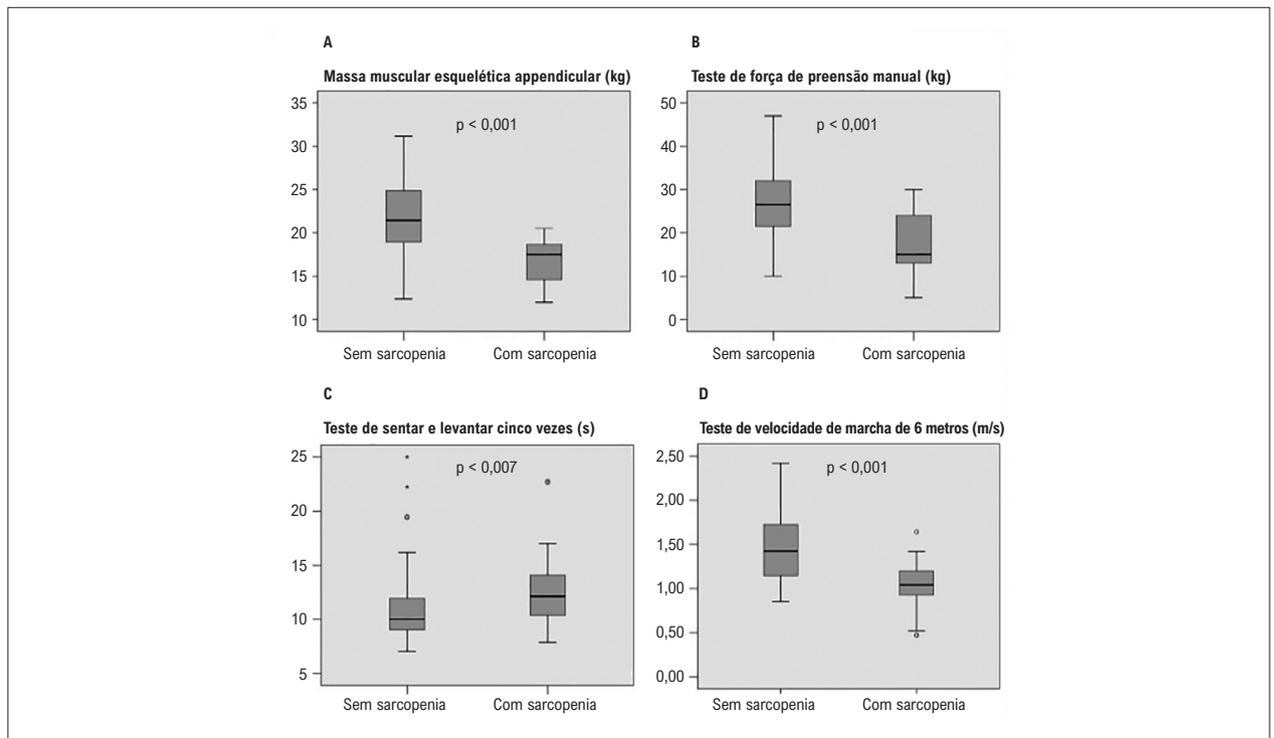
Em relação aos marcadores humorais e inflamatórios, não houve diferença significativa nas médias para os níveis séricos de PCR-as, IL-6, TNF- $\alpha$ , IGF-1 ou testosterona total entre os grupos com e sem sarcopenia (Tabela 2).

Na análise univariada, a sarcopenia foi associada aos níveis séricos de IL-6 (p <0,001), assim como foram os resultados do teste de caminhada de 6 minutos (p = 0,012) (Tabela 3). Para controlar a multicolinearidade, dois modelos multivariados foram realizados, o modelo 1 contendo interleucina-6 e outras variáveis, e o modelo 2, contendo o teste de caminhada de 6 minutos e outras variáveis. No modelo multivariado 1, após padronização para idade, IMC, etnia, FEVE e uso de IECA/BRA, a IL-6 permaneceu associada à sarcopenia: para cada aumento de 1 pg/mL na IL-6, houve um aumento de 10% na prevalência de sarcopenia. No modelo multivariado 2, após

**Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e nutricionais, nível de atividade física, e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com ou sem sarcopenia**

	Todos os pacientes (n = 90)	Sem sarcopenia (n = 68)	Com sarcopenia (n = 22)	p
Masculino	61 (67,8)	46 (67,6)	15 (68,2)	1,000
Idade (anos)	69,4 ± 7,2	68,3 ± 6,5	73,1 ± 8,1	0,006
<b>Raça</b>				
Branco	70 (77,8)	50 (73,5)	20 (90,9)	
Não brancos	20 (22,2)	18 (26,5)	2 (9,1)	0,139
<b>Etiologia da insuficiência cardíaca</b>				
Isquêmica	26 (28,9)	19 (27,9)	7 (31,8)	0,584
Não isquêmica	24 (26,7)	20 (29,4)	4 (19,2)	
Hipertensos	40 (44,4)	29 (42,6)	11 (50,0)	
FEVE (%)	35,9 ± 11,9	37,9 ± 12,1	29,9 ± 8,8	0,005
<b>Classificação NYHA</b>				
I e II	70 (77,8)	55 (80,9)	15 (68,2)	0,244
III e IV	20 (22,2)	13 (19,1)	7 (31,8)	
ICFER	80 (88,9)	59 (86,8)	21 (95,5)	0,441
ICFEP	10 (11,1)	9 (13,2)	1 (4,5)	
<b>Medicamentos</b>				
IECA/BRA	84 (93,3)	67 (98,5)	17 (77,3)	0,003
Betabloqueadores	85 (94,4)	65 (95,6)	20 (90,9)	0,592
Digitálicos	28 (31,1)	20 (29,4)	8 (36,4)	0,728
Diuréticos	83 (92,2)	62 (91,2)	21 (95,5)	1,000
Peso (kg)	72,4 ± 14,5	76,9 ± 13,6	58,6 ± 5,8	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 4,5	28,2 ± 4,2	23,1 ± 2,8	<0,001
<b>Classificação do IMC</b>				
Peso baixo	13 (14,4)	5 (7,4)	8 (36,4)*	<0,001
Eutrófico	31 (34,4)	20 (29,4)	11 (50,0)	
Sobrepeso	46 (51,1)	43 (63,2)*	3 (13,6)	
<b>Classificação da CP</b>				
<31 cm	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (13,6)	0,013
≥31 cm	87 (96,7)	68 (100)	19 (86,4)	
<b>Classificação da CMB</b>				
Desnutrição	13 (14,4)	3 (4,4)	10 (45,5)	<0,001
Eutrofia	77 (85,6)	65 (95,6)	12 (54,5)	
<b>Comorbidades</b>				
HAS	63 (70,0)	50 (73,5)	13 (59,1)	0,309
Diabetes mellitus	33 (36,7)	25 (36,8)	8 (36,4)	1,000
Dislipidemia	12 (13,3)	9 (13,2)	3 (13,6)	1,000
<b>Nível de atividade física</b>				
Sedentário	22 (24,4)	16 (23,5)	6 (27,3)	0,931
Atividade irregular A/B	56 (62,2)	43 (63,2)	13 (59,1)	
Ativo	12 (13,3)	9 (13,2)	3 (13,6)	
Teste de caminhada de seis minutos	366,7 ± 88,9	383,1 ± 78,9	316,4 ± 100,9	0,002
<b>Qualidade de vida</b>				
Pontuação total no MLHFQ	23 (10 - 44)	19,5 (10 - 42,25)	37,5 (19,5 - 57,5)	0,033

Os dados foram expressos como %, n (%), média ± DP ou mediana e intervalo interquartil (P25-75). \*Associação estatisticamente significativa pelo teste residual normalizado em 5% de significância. IECA: enzima conversora da angiotensina inibidores; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; CMB: circunferência do músculo do braço; IMC: índice de massa corporal; CP: circunferência da panturrilha; IPAQ-s: Questionário internacional de atividade física - versão curta; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; HAS: hipertensão arterial sistêmica.



**Figura 2** – Gráfico de caixa de critérios diagnósticos para sarcopenia. (A) Massa muscular esquelética apendicular em pacientes sem e com sarcopenia (21,44 kg (18,82 - 24,89) vs. 17,47 kg (14,29 - 18,66) (B) Força de prensão manual em pacientes sem e com sarcopenia (26,50 kg (21,25 - 32) vs. 15 kg (12,75 - 24), (C) Teste de sentar e levantar cinco vezes em pacientes sem e com sarcopenia (10 s (9,03 - 11,93) vs. 12,12 s (10,38 - 14,33), (D) teste de velocidade de marcha de 6 metros em pacientes sem e com sarcopenia (1,42 s (1,14 - 1,72) vs. 1,04 s (0,91 - 1,21).

**Tabela 2** – Sarcopenia e marcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca

	Sem sarcopenia (n = 68)	Com sarcopenia (n = 22)	p
PCR-as (mg/dL)	3,23 (1,78 - 6,42)	1,42 (0,81 - 10,8)	0,467
IGF-1 (ng/ml)	143,3 (97,9 - 177,3)	111,5 (87,8 - 165,4)	0,134
<b>Testosterona total (ng/ml)</b>			
Feminino	0,11 (0,04 - 0,19)	0,02 (0,02 - 0,13)	0,304
Masculino	4,02 ± 1,49	4,16 ± 1,71	0,757
IL-6 (pg/mL)	1,49 (0,85 - 2,32)	2,26 (0,92 - 3,78)	0,062
TNF-α (pg/mL)	0,62 (0,48 - 1,04)	0,72 (0,47 - 1,22)	0,538

Dados expressos como média ± desvio padrão ou mediana e P25 - P75. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IL-6: interleucina-6; mg/L: miligramas por litro; ng/ml: nanogramas por mililitro; pg/mL: picogramas por mililitro; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade.

a normalização para idade, IMC, etnia, FEVE e uso de IECA/BRA, o teste de caminhada de 6 minutos também se mostrou significativamente associado à sarcopenia, o que demonstra que o baixo desempenho nesse teste leva a um aumento de 3 vezes na probabilidade de ter sarcopenia (Tabela 3). Em relação ao IMC e FEVE, para cada aumento de uma unidade, houve uma diminuição de 22% e 4%, respectivamente, na prevalência de sarcopenia no modelo 1. No modelo 2, apenas o IMC permaneceu

estatisticamente significativo, enquanto o aumento de uma unidade resultou em uma redução de 23% na prevalência de sarcopenia.

## Discussão

Os principais achados deste estudo referem-se à associação entre sarcopenia e níveis séricos de IL-6, bem como com a capacidade funcional em pacientes idosos com IC (Figura central).

**Tabela 3 – Análise univariada e multivariada entre sarcopenia e biomarcadores, atividade física e capacidade funcional (regressão de Poisson com estimador de erro robusto), por meio de dois modelos multivariados**

Variáveis	Univariada		Modelo 1		Modelo 2	
	RP (IC 95%)	P	RP normalizado (IC 95%)	P	RP normalizado (IC 95%)	P
Idade (anos)	1,06 (1,02 – 1,11)	0,003	1,03 (0,98 – 1,09)	0,255	1,03 (0,98 – 1,08)	0,292
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,79 (0,72 – 0,85)	<0,001	0,78 (0,70 – 0,87)	<0,001	0,77 (0,70 – 0,84)	<0,001
<b>Raça (%)</b>						
Branco	2,86 (0,73 – 11,2)	0,132	-	-	-	-
Não branco	1,00					
FEVE (%)	0,95 (0,92 – 0,98)	0,001	0,96 (0,94 – 0,99)	0,007	0,97 (0,94 – 1,00)	0,060
Uso de IECA/BRA	0,24 (0,14 – 0,42)	<0,001	0,60 (0,30 – 1,18)	0,141	0,95 (0,39 – 2,35)	0,919
PCR-as (mg/dL)	0,99 (0,96 – 1,03)	0,751	-	-	-	-
IGF-1 (mg/ml)	0,99 (0,98 – 1,00)	0,297	-	-	-	-
Testosterona total (ng/ml)	1,02 (0,86 – 1,20)	0,852	-	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	1,15 (1,07 – 1,24)	<0,001	1,10 (1,02 – 1,18)	0,009	-	-
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	1,08 (0,67 – 1,75)	0,752	-	-	-	-
<b>IPAQ-s</b>						
Sedentário	1,09 (0,27 – 4,36)	0,902	-	-		
Atividade irregular B/A	0,93 (0,27 – 3,26)	0,908	-	-		
Ativo	1,00		-	-		
<b>Teste de caminhada de seis minutos</b>						
Desempenho normal	1,00		-	-	1,00	
Desempenho baixo	2,97 (1,27 – 6,96)	0,012	-	-	3,06 (1,50 – 6,26)	0,002

IECA: enzima conversora da angiotensina inibidores; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; IMC: índice de massa corporal; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IL-6: interleucina-6; IPAQ-s: Questionário internacional de atividade física - versão curta; FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; RP: razão de prevalência. Modelo 1: idade, IMC, FEVE, IECA/BRA, e interleucina-6; Modelo 2: idade, IMC, FEVE, IECA/BRA, e teste de caminhada de 6 minutos.

A sarcopenia, além de altamente prevalente, foi associada a níveis mais elevados de interleucina-6 e diminuição da capacidade funcional.

A prevalência da sarcopenia foi mais próxima da identificada nos pacientes ambulatoriais do estudo SICA-HF,<sup>27</sup> mas foi mais alta do que a identificada nos resultados de Canteri et al. (2019).<sup>28</sup> Métodos diferentes de avaliação de MMEA, bem como níveis diferentes de atividade física, podem ter afetado essa diferença. O presente estudo reitera a associação entre sarcopenia e idade em pacientes com IC encontrada em outros estudos,<sup>29,28</sup> bem como a associação entre sarcopenia e valores de FEVE mais baixos.<sup>29</sup>

Sabe-se que a IC pode induzir a sarcopenia por caminhos fisiopatológicos comuns em que um influencia o outro.<sup>8</sup> A inflamação é um processo central na IC,<sup>30</sup> considerando que pacientes com IC geralmente têm níveis baixos de

inflamação sistêmica crônica, que pode ter um efeito contínuo nos músculos esqueléticos.<sup>3</sup> Altos níveis de marcadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , PCR-ase e IL-6, estão relacionados a uma diminuição da massa muscular e da força,<sup>3,31</sup> que sugere que a inflamação, que também está envolvida na patogênese da sarcopenia, representa um elo essencial entre essas duas doenças.<sup>9</sup>

A IL-6, um dos marcadores inflamatórios relacionados à sarcopenia no presente estudo, já demonstrou estar associado a força e função muscular,<sup>32</sup> além de já ter demonstrado uma associação com o prognóstico dessa população.<sup>30</sup> Em doenças crônicas em adultos idosos, a IL-6 parece estar profundamente implicada na fisiopatologia da capacidade funcional reduzida, que leva à hipótese de que sua desregulação possa ser o primeiro passo no desenvolvimento da sarcopenia.<sup>33</sup> Os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 aumentados após o início da sarcopenia

em adultos idosos residentes na comunidade corroboram essa hipótese.<sup>34</sup> Entretanto, isso ainda é controverso na literatura,<sup>35,31</sup> e, considerando o desenho transversal do presente estudo, somente hipóteses sobre o papel causal da IL-6 na sarcopenia em pacientes com IC podem ser especuladas.

O papel dos marcadores inflamatórios também pode estar relacionado à redução dos hormônios anabólicos descritos na sarcopenia. Neste estudo, níveis séricos de IGF-1 mais baixos não foram observados em pacientes sarcopênicos, apesar da associação com a IL-6. Um dos mecanismos pelos quais a IL-6 está ligada à sarcopenia é a interferência direta na transdução de sinal da insulina e inibição da produção e da atividade biológica do IGF-1.<sup>36</sup> No presente estudo, nenhum dos marcadores do sistema endócrino foi associado à sarcopenia, o que pode sugerir que, devido a patologias comuns, os efeitos específicos da sarcopenia sobre os hormônios anabólicos podem não ser percebidos. Outra possível razão pode ser que o IGF-1 e a testosterona terem sido considerados apenas variáveis contínuas em nosso estudo, enquanto a presença de deficiência de testosterona e/ou síndrome de baixo IGF-1 não foi investigada.<sup>37</sup>

Além das diferenças significativas nos valores médios dos componentes individuais da sarcopenia entre pacientes com e sem sarcopenia, o grupo com sarcopenia também teve pior desempenho no teste de caminhada de 6 minutos, um parâmetro de capacidade de exercício bem estabelecido com valor prognóstico para mortalidade em pacientes com IC estável.<sup>23</sup> A literatura relata que déficits em massa muscular, força e capacidade de exercício contribuem para reduzir a qualidade de vida de pacientes com IC.<sup>34</sup> No presente estudo, a capacidade funcional foi associada à sarcopenia, o que indica um efeito sinérgico provável entre as duas doenças e seu efeito na capacidade funcional.

Outro problema importante a ser considerado em estudos relacionados à sarcopenia em pacientes com IC é o tratamento farmacológico. Alguns medicamentos padrão para IC demonstraram benefícios potenciais contra a perda muscular. No presente estudo, a maioria dos indivíduos (acima de 90%) tinham tratamento farmacológico otimizado na análise geral, o que pode ter afetado a prevalência da sarcopenia na amostra.

Além disso, a identificação precoce da sarcopenia nessa população e a implementação de estratégias terapêuticas voltadas para a recuperação da massa e função muscular podem contribuir para um melhor manejo clínico desses indivíduos, a fim de prevenir desfechos negativos à saúde.

### Limitações

Uma das limitações deste estudo reside no fato de que pacientes com cardioversores-desfibriladores implantáveis/terapia de ressincronização cardíaca não foram incluídos devido a algumas restrições no uso de BIA, o que, hipoteticamente, poderia ter afetado a ausência de maiores associações com os biomarcadores estudados. Além disso, a natureza transversal do estudo limita conclusões sobre causalidade, embora os resultados da análise multivariada, que foram normalizados para fatores importantes como idade, IMC, etnia, FEVE e uso de IECa/BRA, reforcem a

ideia de que a IL-6 possa servir como um marcador de sarcopenia nesses pacientes. Outro aspecto é o número limitado de pacientes com sarcopenia neste estudo. Outro aspecto positivo do estudo foi a inclusão de vários parâmetros inflamatórios e hormonais, já que a natureza multifatorial da etiologia da sarcopenia na IC e a complexa interação entre as duas condições provavelmente requerem uma abordagem multidimensional. Este estudo também apresenta uma avaliação precisa e extensa sobre a sarcopenia em pacientes com IC, o que pode ajudar na detecção e prevenção precoce dessa doença e orientar as principais abordagens terapêuticas.

Diante dos achados identificados neste estudo, fica clara a importância de incluir a avaliação da sarcopenia na rotina clínica dessa população, já que a sarcopenia está diretamente relacionada ao prognóstico e ao avanço da IC e torna-se fundamental para o manejo desses pacientes.

Nosso estudo teve como objetivo avaliar a sarcopenia e sua associação com marcadores inflamatórios e humorais, qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes idosos com IC. Assim, acreditamos que nossos resultados podem contribuir significativamente para um melhor entendimento dessa complexa relação, podendo oferecer uma base preliminar para prevenção, diagnóstico e tratamento da sarcopenia em pacientes com IC.

### Conclusões

Em suma, este estudo demonstrou que a sarcopenia é altamente prevalente e está associada a níveis mais elevados de IL-6 e redução da capacidade funcional (de acordo com o teste da caminhada de 6 minutos) em pacientes idosos com IC. Os resultados sugerem que pelo menos um dos parâmetros inflamatórios estudados pode estar relacionado à redução da força e da massa muscular em pacientes idosos com IC.

### Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento para a realização desta pesquisa.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sangali TD, Souza GC, Ribeiro ECT, Perry IDS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Sangali TD, Ribeiro ECT; Obtenção de financiamento: Souza GC, Sangali TD.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Tamirys Delazeri Sangali pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## Referências

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
2. von Haehling S. Muscle Wasting and Sarcopenia in Heart Failure: A Brief Overview of the Current Literature. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1074-82. doi: 10.1002/ehf2.12388.
3. Yin J, Lu X, Qian Z, Xu W, Zhou X. New Insights Into the Pathogenesis and Treatment of Sarcopenia in Chronic Heart Failure. *Theranostics*. 2019;9(14):4019-29. doi: 10.7150/thno.33000.
4. Zhang Y, Zhang J, Ni W, Yuan X, Zhang H, Li P, et al. Sarcopenia in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1007-17. doi: 10.1002/ehf2.13255.
5. Reeves GR, Pandey A, Kitzman DW. The Other Striated Muscle: The Role of Sarcopenia in Older Persons with Heart Failure. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):1811-4. doi: 10.1111/jgs.17160.
6. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Impact on Muscle Strength, Exercise Capacity and Quality of Life. *Int J Cardiol*. 2016;222:41-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.135.
7. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, Incidence, and Clinical Impact of Sarcopenia: Facts, Numbers, and Epidemiology-Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253-9. doi: 10.1007/s13539-014-0161-y.
8. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in Sarcopenia: A Multifactorial Approach. *Exp Gerontol*. 2016;85:1-8. doi: 10.1016/j.exger.2016.09.007.
9. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, et al. Sarcopenia in Heart Failure: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(7):615-24. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004.
10. Lipschitz DA. Screening for Nutritional Status in the Elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
11. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. *Med Clin North Am*. 1979;63(5):11103-15.
12. Onis M, Habicht JP. Anthropometric Reference Data for International Use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(4):650-8. doi: 10.1093/ajcn/64.4.650.
13. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, et al. Calf Circumference, Frailty and Physical Performance among Older Adults Living in the Community. *Clin Nutr*. 2014;33(3):539-44. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.013.
14. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A Symptom Score to Predict Persons with Sarcopenia at Risk for Poor Functional Outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28-36. doi: 10.1002/jcsm.12048.
15. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A Review of the Measurement of Grip Strength in Clinical and Epidemiological Studies: Towards a Standardised Approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-9. doi: 10.1093/ageing/afr051.
16. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):251-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x.
17. Hillman TE, Nunes QM, Hornby ST, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, et al. A Practical Posture for Hand Grip Dynamometry in the Clinical Setting. *Clin Nutr*. 2005;24(2):224-8. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.013.
18. Schlüssel MM, Anjos LA, Vasconcellos MT, Kac G. Reference Values of Handgrip Dynamometry of Healthy Adults: A Population-Based Study. *Clin Nutr*. 2008;27(4):601-7. doi: 10.1016/j.clnu.2008.04.004.
19. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a Bioelectrical Impedance Analysis Equation to Predict Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASMM). *Clin Nutr*. 2003;22(6):537-43. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00048-7.
20. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical Impedance Analysis-Part II: Utilization in Clinical Practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
22. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
23. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic Value of 6-Minute Walk Corridor Test in Patients with Mild to Moderate Heart Failure: Comparison with Other Methods of Functional Evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(3):247-52. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00244-1.
24. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):39-44. doi: 10.1590/s0066-782x2009000700008.
25. Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, Tanaka T, Yamamura S, Kimura Y, et al. A Simple Sarcopenia Screening Test Predicts Future Adverse Events in Patients with Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2016;215:301-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.128.
26. Harada H, Kai H, Shibata R, Niiyama H, Nishiyama Y, Murohara T, et al. New Diagnostic Index for Sarcopenia in Patients with Cardiovascular Diseases. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178123. doi: 10.1371/journal.pone.0178123.
27. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of Sarcopenia and Cachexia in Men with Chronic Heart Failure: Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1580-7. doi: 10.1002/ehf.1304.
28. Canteri AL, Gusmon LB, Zanini AC, Nagano FE, Rabito EI, Petterle RR, et al. Sarcopenia in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9(6):116-26.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo 81019917.1.0000.5327. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

29. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle Wasting in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the Studies Investigating Co-Morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs381.
30. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
31. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The Clinical Significance of Interleukin-6 in Heart Failure: Results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):965-73. doi: 10.1002/ejhf.1482.
32. Hanberg JS, Rao VS, Ahmad T, Chunara Z, Mahoney D, Jackson K, et al. Inflammation and Cardio-Renal Interactions in Heart Failure: A Potential Role for Interleukin-6. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):933-4. doi: 10.1002/ejhf.963.
33. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575-84. doi: 10.1093/gerona/61.6.575.
34. Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A Study on Relationship between Elderly Sarcopenia and Inflammatory Factors IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Eur J Med Res*. 2017;22(1):25. doi: 10.1186/s40001-017-0266-9.
35. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006.
36. Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafè M, et al. Chronic Inflammation and the Effect of IGF-I on Muscle Strength and Power in Older Persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(3):E481-7. doi: 10.1152/ajpendo.00319.2002.
37. Bossone E, Arcopinto M, Iacoviello M, Triggiani V, Cacciatore F, Maiello C, et al. Multiple Hormonal and Metabolic Deficiency Syndrome in Chronic heart Failure: Rationale, Design, and Demographic Characteristics of the T.O.S.C.A. Registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(5):661-71. doi: 10.1007/s11739-018-1844-8.

