



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Paula Gabriela Sousa de Oliveira**

**Influência da Miostatina na Função Muscular,  
Tempo de Internação e Mortalidade de  
Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com  
Supradesnivelamento de Segmento ST**

Dissertação de Mestrado ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina, da Faculdade de Medicina de Botucatu e Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientador: Prof. Associado Marcos Ferreira Minicucci**

**Botucatu  
2019**

*Paula Gabriela Sousa de Oliveira*

**Influência da Miostatina na Função Muscular, Tempo de Internação e Mortalidade de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento de Segmento ST**

Dissertação de Mestrado ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Medicina, da Faculdade de Medicina de Botucatu e Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof. Assoc. *Marcos Ferreira Minicucci*

**Botucatu  
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Paula Gabriela Sousa de.

Influência da miostatina na função muscular, tempo de internação e mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST /  
Paula Gabriela Sousa de Oliveira. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marcos Ferreira Minicucci  
Capes: 40101100

1. Força muscular. 2. Infarto do miocárdio. 3. Miostatina.

Palavras-chave: Força muscular; Infarto do Miocárdio; Miostatina.

*Paula Gabriela Sousa de Oliveira*

**Influência da Miostatina na Função Muscular, Tempo de Internação e Mortalidade de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento de Segmento ST**

Dissertação de Mestrado ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina, da Faculdade de Medicina de Botucatu e Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Assoc. *Marcos Ferreira Minicucci*

**Banca Examinadora**

---

**Prof. Titular Leonardo Antônio Mamede Zornoff**

---

**Prof. Adjunta Paula Felipe Martinez**

---

**Prof. Associado Dr. Marcos Ferreira Minicucci**

Orientador

**Dedicatória**

À minha mãe Elsa, irmão Pedro e avós Odete e Guilherme, por serem responsáveis por grande parte do que sou hoje, por me ensinarem a seguir em frente, sempre.

## **Agradecimientos**

Ninguém se faz sozinho e para alcançar essa conquista muitos contribuíram de maneira única na minha caminhada. Serei eternamente grata.

Obrigada família amada, por sempre acreditarem em mim, por iluminarem meus passos em todos os caminhos, mesmo a tantos quilômetros de distância e por sempre me lembrarem o que realmente é importante nesta vida. Obrigada por serem meu Norte, mesmo sob tantas condições adversas e pelo apoio e amor incondicionais. Amo vocês, pela eternidade.

Obrigada Caio, amor e companheiro da vida, por me amparar e proteger nos momentos mais difíceis, por não me deixar desistir, por sempre me mostrar outro ângulo dos fatos e dividir o peso da caminhada comigo.

Minha eterna gratidão a todos os Mestres que contribuíram para minha formação profissional e pessoal. Meu eterno respeito e admiração por essa profissão tão maravilhosa.

Ao querido orientador e Mestre, Marcos Minicucci, inspiração profissional, meus sinceros agradecimentos. Agradeço pela confiança depositada em mim, por acreditar no meu potencial e pela incrível capacidade de inventar e reinventar este projeto comigo, permitindo-nos chegar até aqui.

Aos amigos, agradeço por sempre compartilharem palavras de conforto e apoio, mesmo quando as forças pareciam falhar. Em especial, gostaria de agradecer a Sara Duarte e Lucas Nascimento, amigos queridos que a Residência Médica de Clínica Médica me trouxe, que aceitaram o desafio de me ajudar durante minha ausência e o fizeram com louvável competência e carinho.

À Bertha Polegato e Leonardo Zornoff, Mestres admirados e inspirações da Clínica Médica Geral, agradeço por todos os ensinamentos durante minha formação e pelas sugestões para o aprimoramento deste trabalho durante a Banca da Qualificação.

À querida Faculdade de Medicina de Botucatu e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela competência, estrutura e organização com os quais lidam com a formação de seus profissionais e prestam serviços a Comunidade. Tal estrutura permite o engrandecimento acadêmico e profissional, orgulho define esse sentimento.

Aos pacientes, por tantos ensinamentos, experiências de vida compartilhados e confiança depositada em nós, em especial aos que permitiram que, através de suas histórias, pudéssemos aprofundar o conhecimento médico.

Finalmente, agradeço a Deus, pela família, amigos e Mestres que cercam minha vida e me engratecem imensamente. Agradeço a oportunidade de compartilhar essa estrada com pessoas tão especiais.



## Sumário

Resumo .....	1
Abstract .....	4
1. Introdução.....	7
2. Objetivos.....	13
3. Pacientes e Métodos .....	15
3.1 Desenho do estudo .....	16
3.2 Definições .....	16
3.3 Dados laboratoriais .....	18
3.4 Análise da miostatina sérica.....	18
3.5 Avaliação da massa e força muscular .....	19
3.6 Análise Ecocardiográfica.....	20
3.7 Análise Estatística.....	21
4. Resultados.....	22
5. Discussão .....	30
6. Conclusão.....	36
7. Referências.....	38

## **Lista de Siglas**

**AAS:** Ácido acetil salicílico  
**BIA:** Bioimpedância Elétrica  
**BRA:** bloqueador do receptor da angiotensina  
**CKMB:** Creatinofosfoquinase MB  
**CPK:** Creatinofosfoquinase;  
**CT:** Colesterol total  
**DAC:** Doença Arterial Coronariana  
**DDVE:** Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo  
**DSVE:** Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo  
**DM:** Diabetes melito  
**DXA:** Densitometria por *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*  
**ESC:** Sociedade Européia de Cardiologia  
**ESPEN:** Sociedade Européia de Nutrição Clínica e Metabolismo  
**FM:** Massa de gordura  
**FE<sub>Sp</sub>:** Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo estimada pelo método de Simpson  
**FFM:** Massa livre de gordura  
**FPM:** Força de prensão manual  
**GDF-8:** Fator de crescimento e diferenciação 8  
**HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica  
**HDL:** Lipoproteína de alta densidade  
**IAM:** Infarto Agudo do Miocárdio  
**IAMCSST:** Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST  
**IAMSSST:** Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST  
**iECA:** inibidor da enzima conversora da angiotensina II  
**IMA:** Índice de Massa Esquelética Apendicular  
**IMC:** Índice de Massa Corpórea  
**LDL:** Lipoproteína de baixa densidade  
**PP:** Espessura da parede posterior  
**SCA:** Síndrome Coronariana Aguda  
**T:** Tempo  
**TG:** Triglicerídeos  
**TR:** Terapia de Reperusão  
**UEC:** Unidade de Emergências Cardiológicas  
**UCO:** Unidade de Terapia Intensiva Coronariana  
**UNIPEX:** Unidade de Pesquisa Experimental  
**UTI:** Unidade de Terapia Intensiva

**Resumo**

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade em todo o mundo. O infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de segmento ST (IAMCSST) vem apresentando redução da mortalidade após a introdução das terapias de reperfusão. Diversos fatores estão associados a pior prognóstico e foi evidenciado que massa e função muscular podem estar associadas a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, diabetes mellitus, obesidade e morte precoce. A força e massa muscular são regulados por diversos fatores entre os quais podemos destacar a miostatina. A miostatina, conhecida classicamente como regulador negativo da musculatura tem apresentado papel controverso na literatura, sendo por vezes relacionada a perda de massa muscular. Até o presente momento não há estudos investigando o papel da miostatina nas síndromes coronarianas agudas.

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo é avaliar a associação dos valores séricos de miostatina, com a massa e função muscular, tempo de internação e mortalidade hospitalar de pacientes com IAMCSST admitidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo observacional com pacientes admitidos com diagnóstico de IAMCSST no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de maio de 2018 a fevereiro de 2019. Foram incluídos pacientes com IAMCSST, que aceitaram participar e foram recrutados nas primeiras 48 horas de admissão hospitalar, sendo realizados bioimpedância elétrica, coleta de amostra de sangue para mensuração de miostatina e avaliação de força de prensão manual (FPM) por dinamômetro. Além disso, foi realizado ecocardiograma e coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes. Sarcopenia e dinapenia foram definidos conforme o consenso europeu de sarcopenia. A miostatina foi mensurada no soro, através do método de Elisa. Para avaliar a associação dos valores séricos de miostatina e a mortalidade hospitalar utilizamos a regressão logística uni e multivariada. O nível de significância adotado foi de 5%.

**Resultados:** Foram recrutados 80 pacientes, sendo 70% do sexo masculino, o tipo de infarto mais comum foi de parede inferior e a média da idade foi  $61,5 \pm 10$  anos. A mortalidade hospitalar foi de 8,75%. A concentração séria de miostatina foi 1910 (1371-2340) pg/ml. Os pacientes mais velhos, com mais comorbidades e menores valores de FPM apresentaram pior evolução na internação (mortalidade), porém sem diferença estatisticamente significativa. Os pacientes que evoluíram a óbito foram menos expostos a reperfusão em relação aos que sobreviveram. Os maiores picos de CPK e CKMB e os menores valores de miostatina foram vistos nos pacientes que evoluíram ao óbito. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. É interessante também observarmos que a miostatina apresentou correlação positiva com o índice de massa muscular esquelética apendicular ( $r=0,267$ ;  $p=0,017$ ) e com a força de prensão manual ( $r=0,381$ ;  $p=0,002$ ). No entanto, não houve correlação com a idade ( $r=0,045$ ;  $p=0,69$ ), fração de ejeção do VE ( $r=0,074$ ;  $p=0,53$ ), e tempo de internação hospitalar ( $r=0,043$ ;  $p=0,71$ ). Não houve associação entre a miostatina e mortalidade mesmo após ajustada por idade, sexo, pico de CKMB (OR= 0,999; IC95%=0,997-1,000;  $p=0,16$ ) ou por hemoglobina, e uso de betabloqueador e diurético (OR= 0,999; IC95%=0,998-1,001;  $p=0,26$ ).

**Conclusão:** Os valores séricos de miostatina apresentam correlação positiva com o índice de massa muscular esquelética apendicular e com a força de prensão manual. No entanto, não houve correlação com a idade, fração de ejeção do VE, tempo de internação e mortalidade hospitalar nos pacientes com IAMCSST.

**Palavras-chave:** Miostatina; Infarto do Miocárdio; Força muscular

**Abstract**

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading causes of mortality worldwide. Acute myocardial infarction with ST segment elevation (IAMCSST) has been presenting a reduction in mortality rate after introduction of the reperfusion therapy. Several factors are associated with a worse prognosis and it was evidenced that muscle mass and function may be associated with comorbidities such as systemic arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity and early death. Strength and muscle mass are regulated by several factors among which we can highlight myostatin. Myostatin, classically known as a negative regulator of musculature, has played a controversial role in literature, and is sometimes related to loss of muscle mass. To date, there are no studies investigating the role of myostatin in acute coronary syndromes.

**Objective:** The objective of the present study is to evaluate the association of serum myostatin values with muscle mass and function, length of hospital stay and hospital mortality of patients with STEMI admitted to Botucatu Medical School Hospital.

**Materials and methods:** This is a prospective observational study with patients admitted with a diagnosis of STEMI to Botucatu Medical School Hospital from May 2018 to February 2019. Patients with STEMI, who accepted to participate were recruited in the first 48 hours of hospital admission, and were evaluated with electric bioimpedance, handgrip strength, and blood sample collection for measurement of myostatin. In addition, an echocardiogram was performed and demographic, clinical and laboratory data were collected from the patients. Sarcopenia and dinapenia were defined according to the european consensus of sarcopenia. Myostatin was measured by serum using the Elisa method. In order to evaluate the association of myostatin serum values and hospital mortality, we used univariate and multivariate logistic regression. The level of significance was 5%.

**Results:** 80 patients were recruited, 70% were male, the most common type of infarct was the inferior wall and the mean age was  $61.5 \pm 10$  years. Hospital mortality was 8.75%. The serum concentration of myostatin was 1910 (1371-2340) pg / ml. Older patients, with more comorbidities and lower values of handgrip strength presented worse evolution in hospitalization (mortality), but without statistically significant difference. Patients who evolved to death were less exposed to reperfusion than those who survived. Higher values of creatine phosphokinase (CPK) and creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the lowest values of myostatin were seen in the patients who died. However, this difference was not statistically significant. It is also interesting to observe that myostatin showed positive correlation with appendicular skeletal muscle mass index ( $r=0,267$ ;  $p=0,017$ ) and with handgrip strength ( $r=0,381$ ;  $p=0,002$ ). However, there was no correlation with age ( $r=0,045$ ;  $p=0,69$ ), LV ejection fraction ( $r=0,074$ ;  $p=0,53$ ), and length of hospital stay ( $r=0,043$ ;  $p=0,71$ ). There was also no association between myostatin and mortality after adjustment for age, sex, CPK-MB (OR= 0,999; IC95%=0,997-1,000;  $p=0,16$ ) or hemoglobin and usage of betablockers and diuretics (OR= 0,999; IC95%=0,998-1,001;  $p=0,26$ ).

**Conclusion:** Serum myostatin values show a positive correlation with appendicular skeletal muscle mass index and handgrip strength. However, there was no correlation with age, LV ejection fraction, length of hospital stay, and hospital mortality in patients with STEMI.

**Key Words:** Myostatin; Myocardial Infarction; Muscle Strength



# 1. Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis têm grande impacto socioeconômico em todo o mundo, e entre elas destacam-se as doenças cardiovasculares, que representam atualmente a maior causa de mortalidade na população<sup>1</sup>, sendo a doença isquêmica cardíaca a primeira causa de mortalidade geral, em todo o mundo.<sup>2</sup>

Segundo o último *guideline* da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), de 2017 e a Quarta definição internacional de Infarto do Miocárdio, de 2018, o termo infarto agudo do miocárdio deve ser usado nos casos de evidência clínica de isquemia miocárdica associada à comprovação laboratorial de necrose miocárdica (aumento de troponina acima do percentil 99 do valor de referência)<sup>2,3,4</sup>, sendo divididos, para fins práticos e de estratégia terapêutica em infartos agudos do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST (IAMCSST) e sem supradesnivelamento de segmento ST (IAMSSST).<sup>2</sup> Atualmente há tendência à redução do número de casos de IAMCSST e aumento dos IAMSSST.<sup>2</sup> Além disso, é também relatado na literatura redução da mortalidade dos casos de IAMCSST associado às medidas terapêuticas como a terapia de reperfusão e a prevenção secundária. Apesar disso, a mortalidade associada a tal tipo de infarto permanece bastante elevada, estando associada principalmente ao tamanho do infarto. Tais pacientes apresentam alto risco de morte súbita, por arritmias ventriculares malignas.<sup>5</sup> Além disso, aproximadamente 40% dos infartos são acompanhados de disfunção sistólica e 25% apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.<sup>6</sup>

Outros fatores estão associados ao pior prognóstico, entre eles pode-se citar a idade avançada, doença renal crônica, classificação de Killip na apresentação e número de coronárias comprometidas.<sup>2</sup> Ainda, estudos tem mostrado que a massa e a força muscular também podem estar associadas com desfechos clínicos desfavoráveis após o infarto. Tais estudos têm mostrado correlação entre força muscular e fatores de risco cardiovasculares, como síndrome metabólica<sup>7</sup>, diabetes mellitus<sup>8</sup>, obesidade<sup>9</sup>, hipertensão arterial sistêmica<sup>10</sup> e morte precoce<sup>11</sup>, sugerindo que baixos valores de força muscular podem se correlacionar positivamente com tais comorbidades, bem como com maior mortalidade. Tanto a força quanto a massa muscular são regulados por diversos fatores entre os quais podemos destacar a miostatina.

A miostatina, também denominada fator de crescimento e diferenciação 8 (GDF-8), pertence à família de estimuladores e diferenciadores de crescimento celular (TGF- $\beta$ )<sup>12</sup>, e é responsável pela regulação negativa do crescimento muscular esquelético desde a vida embrionária, expressando-se predominantemente em tecido muscular esquelético, além de regular a proliferação de fibroblastos musculares normais e distróficos, podendo realizar a mediação entre cardiomiócitos e fibroblastos, de maneira a desempenhar papel em miocárdios saudáveis e após agressões como nos casos de IAMCSST.<sup>13,14</sup> Estudos experimentais evidenciam também papel na adipogênese.<sup>13-16</sup>

De maneira sucinta, a miostatina circula inicialmente ligada a um pro-peptídeo, tendo ação apenas após clivagem e tem sua expressão modulada por diversos inibidores, permitindo uma regulação da massa muscular esquelética.<sup>17</sup> Dentre estes fatores de crescimento e diferenciação pode-se citar a proteína-I-plasmática (GASP-I), genes relacionados à folistatina (FLRG) e seu próprio pró-peptídeo circulante, com destaque para a folistatina, expressa em diversos tecidos e com atuação em diferentes proteínas da família TGF- $\beta$ .<sup>14,16</sup> Estudos mostraram elevação da folistatina 1 (FSTL1) em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Além disso, concentrações séricas elevadas dessa última estiveram associadas com mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>16</sup>

No que se refere à associação da miostatina com redução da massa muscular, são descritas ações de inibição de fatores de regulação miogênica e aumento da degradação muscular. Embora ainda não elucidado completamente, dados de estudos experimentais mostram que, para crescimento ou regeneração muscular há células precursoras miogênicas, dentre elas as mio-satélites, que são ativadas e incorporam-se às fibras ou reparam as lesadas, estando tal mecanismo sujeito à ativação por fatores de regulação miogênica (FRM). Nesse contexto de atrofia muscular, a miostatina inibe a expressão de FRM músculo-específicos, ao reduzir a expressão do seu fator transcricional e prejudica a diferenciação de células mio-satélites.<sup>14</sup> Outro mecanismo de perda muscular associado a miostatina é o aumento da degradação muscular por ativação de diversos sistemas proteolíticos, dentre eles o ubiquitina-proteassomo.<sup>14,18,19</sup> Esse último é a principal maquinaria de degradação proteica não lisossomal citoplasmática e nuclear em células eucarióticas, atuando através da ligação das proteínas a monômeros de ubiquitina,

ocorrendo, por fim, degradação no complexo enzimático denominado proteassomo. Tal degradação é essencial para diversas funções celulares, tais como apresentação de antígeno, morte celular programada, regulação de desenvolvimento, proliferação e diferenciação celular.<sup>18,19</sup>

Estudos experimentais sugerem que a miostatina desempenha papel tanto no miocárdio quanto na musculatura periférica. Estudo com camundongos knockout para miostatina, submetidos ao infarto experimental, mostrou que sua ausência foi associada com redução de fibrose miocárdica, melhora da função ventricular e redução da mortalidade, comparados com o grupo controle.<sup>13</sup> Outro, com IC induzida por ligação da artéria descendente anterior observou aumento da expressão de miostatina nos músculos esquelético e cardíaco, com redução dos valores após exposição a exercícios.<sup>20</sup> Foi evidenciado, em camundongos, aumento da miostatina no miocárdio e no soro 10 minutos após o infarto.<sup>21</sup> Além disso, 2 meses após o infarto, esse aumento está associado à ativação de vias intracelulares anti-hipertroóficas no miocárdio e à degradação proteica no músculo esquelético. Outros estudos sugerem que não só a miostatina, mas também a follistatina, uma de suas inibidoras, podem estar associadas à redução da musculatura esquelética em modelos de insuficiência cardíaca induzidos por infarto.<sup>17</sup>

O papel da miostatina em estudos clínicos ainda é pouco estudado e apresenta resultados controversos. Alguns estudos mostraram relação negativa entre valores de miostatina e desenvolvimento/massa muscular, sugerindo papel nos contextos de hipotrofia e redução de massa muscular em situações de doenças crônicas, tais como insuficiência cardíaca, cirrose e caquexia relacionada ao câncer.<sup>14,17</sup> Na insuficiência e caquexia cardíacas, descreve-se a miostatina como inibidora do crescimento muscular esquelético, por inibição da fosforilação da proteína quinase B, desempenhando papel crítico na perda de massa muscular durante essas doenças.<sup>16</sup> Por esses motivos, alguns autores aventam a possibilidade do uso da miostatina como biomarcador prognóstico de doenças cardíacas, considerando seus valores séricos elevados na insuficiência cardíaca e sua associação com marcadores de gravidade e com remodelação cardíaca na cardiomiopatia dilatada, hipertensiva e alcoólica.<sup>16</sup>

A miostatina tem sido estudada em diversos contextos clínicos de caquexia, entidade clínica que, segundo a ESPEN, mantém como característica comum às diversas definições o fato de ser uma complexa síndrome metabólica associada com doença subjacente inflamatória, que se caracteriza por perda de músculo associada ou não a perda de massa de gordura.<sup>15,22</sup> Sarcopenia, por sua vez, de acordo com o Consenso Europeu de Sarcopenia (2019) é uma síndrome caracterizada por perda generalizada de massa muscular esquelética, força e função muscular, representando risco para eventos adversos (quedas, fraturas, perda de funcionalidade e mortalidade), sendo que a força muscular é considerada melhor preditor para tais desfechos adversos.<sup>3,22</sup>

Em contrapartida, outros estudos clínicos têm mostrado resultados bem diferentes dos anteriormente citados, aventando a possibilidade de que a miostatina seja mais que um regulador negativo da musculatura esquelética, com resultados mostrando menor miostatina sérica em pacientes com IC comparados a controles hígidos<sup>24</sup>, redução dessa proteína na IC sob tratamento aeróbico e em pacientes caquéticos<sup>23-26</sup>, maiores valores em pacientes com maior força de preensão manual<sup>27</sup>, além de altas concentrações de miostatina em idosos não frágeis e com melhor preparo físico<sup>24</sup>, o que pode significar um papel da miostatina na manutenção da musculatura esquelética em alguns contextos clínicos.

Em relação à massa e força muscular, elas também desempenham papel importante no processo de recuperação de doenças.<sup>28</sup> A correlação de força muscular, avaliada frequentemente através da força de preensão manual (FPM), com diversos contextos clínicos, tem sido amplamente estudada na literatura ao longo das últimas décadas, evidenciando relação entre baixa função muscular e morbimortalidade por todas as causas, incluindo mortalidade cardiovascular a longo prazo.<sup>29-33</sup> Além disso, é considerada um preditor de saúde<sup>34</sup> e determinante de atividade física em idosos, tendo evidenciado relação entre força e massa muscular com sarcopenia, perda de massa muscular e funcionalidade em idosos. Outro estudo também evidenciou maior risco de sangramento após síndrome coronariana aguda em idosos com idade igual ou superior a 75 anos.<sup>34,35</sup>

Apesar da importância da miostatina em regular a massa e consequentemente a função muscular, sua associação com essas variáveis e com o prognóstico de pacientes com SCAs ainda não foi estudada. Logo, em decorrência de sua ação biológica, formulamos a hipótese

de que a concentração sérica de miostatina apresenta correlação negativa com a força muscular, massa muscular, tempo de internação e mortalidade em pacientes após IAMCSST.

## **2. Objetivo**

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação dos valores séricos de miostatina, com a massa e função muscular, tempo de internação e mortalidade hospitalar de pacientes com IAMCSST admitidos na UTI coronariana (UCO) e na Unidade de Emergências Cardiológicas (UEC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### **3. Pacientes e Métodos**

### 3.1 Desenho do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 88216218.0.0000.5411. Os pacientes que fizeram parte do estudo ou seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula de *Fisher e Belle*, com as seguintes variáveis: mortalidade em 30 dias de 7%, intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5%. O resultado é no mínimo 100 pacientes.

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional que incluiu pacientes admitidos com diagnóstico de IAMCSST na UEC e na UCO do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de maio de 2018 a fevereiro de 2019. Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado de IAMCSST, que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos do estudo os pacientes admitidos no HCFMB com mais de 24 horas de síndrome coronariana aguda e/ou pacientes que evoluíram a óbito em tempo de internação hospitalar inferior a 48 horas. Na admissão do paciente foram registrados dados demográficos, clínicos e realizados os exames laboratoriais de rotina do serviço. Quando indicado os pacientes foram submetidos à terapia de reperfusão (angioplastia primária ou trombólise). Nas primeiras 48 horas após a internação, os pacientes realizaram os exames de bioimpedância elétrica, força de prensão manual e coleta de amostra de sangue, com armazenamento do soro a -80°C para posterior dosagem de miostatina. Os pacientes também foram submetidos ao exame ecocardiográfico durante a internação. O tempo de internação e a mortalidade hospitalar foram registrados.

### 3.2 Definições

Foram considerados casos de IAMCSST, conforme recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (2017) casos em que, no contexto clínico apropriado (suspeita clínica de síndrome coronariana aguda (SCA): paciente com dor precordial ou equivalentes isquêmicos, tais como síncope, dispnéia, náuseas ou vômitos), apresentem supradesnivelamento do segmento ST em, pelo menos, duas derivações contíguas, em V2 e V3 maior ou igual a 2,5 mm em homens com idade inferior a 40 anos e maior ou igual a 2 mm para homens com idade igual ou superior a 40 anos e maior ou igual a 1,5 mm para mulheres. Nas demais derivações, foi considerado supradesnivelamento de segmento ST maior ou igual a 1 mm, na ausência de hipertrofia ventricular ou bloqueio do ramo esquerdo.

O diagnóstico de sarcopenia foi realizado de acordo com o consenso europeu de sarcopenia.<sup>3</sup> Para o diagnóstico é necessária a redução da força de prensão manual (sexo masculino < 27 kg e sexo feminino < 16 kg) associada ao índice de massa muscular esquelética apendicular (IMA) diminuído (sexo masculino < 7,0 kg/m<sup>2</sup> e sexo feminino < 6,0 kg/m<sup>2</sup>). O IMA é calculado pela seguinte fórmula<sup>3</sup>, utilizando dados da BIA:

$$\text{IMA (kg/m}^2\text{)} = \{[(\text{estatura}^2/\text{resistência} * 0,401) + (\text{gênero} * 3,825) + (\text{idade} * -0,071)] + 5,102\} / \text{estatura}^2$$

Dinapenia refere-se à redução da força muscular associada a idade.<sup>36</sup> Para o diagnóstico de dinapenia foi considerada força de prensão manual < 27 kg no sexo masculino e < 16 kg no sexo feminino.<sup>3</sup>

Definimos como hipertensos os pacientes que faziam uso de anti-hipertensivos ou que haviam sido diagnosticados com HAS antes da admissão, independentemente da adesão à terapêutica; como diabéticos aqueles com prévio diagnóstico, que faziam uso de insulina e/ou antidiabéticos orais, além dos indivíduos que apresentaram valor glicêmico alterado (uma aferição do nível de glicose ao acaso  $\geq 200$  mg/dL) na presença de sintomas inequívocos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado), glicemia de jejum maior ou



igual a 126 em duas ocasiões e/ou Hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%.<sup>37</sup> Foram considerados dislipidêmicos os que já faziam uso de estatinas ou fibratos com diagnóstico conferido antes da internação ou aqueles com alterações laboratoriais do perfil lipídico que permitissem tal diagnóstico (LDL-c  $\geq$  160 mg/dL; TG  $\geq$  150 mg/dL ou  $\geq$  175 mg/dL, se a amostra foi obtida sem jejum; HDL  $<$ 50 em mulheres ou  $<$ 40 em homens), conforme última Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose (2017).<sup>38</sup>

### 3.3 Dados laboratoriais

Foram analisados parâmetros laboratoriais referentes ao período de internação hospitalar, solicitados rotineiramente nos casos de IAMCSST: função renal, eletrólitos, marcadores de necrose miocárdica, determinando pico (níveis mais altos registrados, com intervalo de 6 horas entre as medidas) de creatinofosfoquinase total (CPK) e isoenzima MB (CKMB), além de perfil lipídico (colesterol total, triglicérides e HDL colesterol, e LDL calculado) e hemograma.

As concentrações séricas totais de CPK, CKMB, sódio, potássio, creatinina e ureia foram medidos utilizando o método de química seca (Ortho-Clinical Diagnostics VITROS 950®, Johnson & Johnson). Hemogramas foram realizados com o auto-analisador hematológico Coulter STKS.

### 3.4 Análise da miostatina sérica

Nas primeiras 48 horas de admissão na UEC e UCO foram coletadas uma amostra de sangue, de aproximadamente 5 ml, de todos os pacientes incluídos no estudo para fim de mensuração da miostatina. O soro foi separado por centrifugação a 1300 rpm, durante 10 minutos em centrífuga refrigerada a 25°C. Após esse procedimento, foram acondicionadas em tubos de polipropileno, mediante técnica específica de pipetagem e armazenadas a -80°C nos freezers específicos para tais objetivos na Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu. A miostatina foi dosada no soro pela técnica de ELISA seguindo as instruções do fabricante do kit. Foi utilizado o kit DFD80 da R&D e a sensibilidade é de 0,922 pg/ml.

### 3.5 Avaliação da massa e força muscular

Os pacientes foram submetidos a avaliação da força muscular através da força de preensão manual (aferida com Dinamômetro calibrado, com as especificações abaixo descritas) e a massa muscular avaliada através da bioimpedância elétrica unifrequencial, ambas realizadas nas primeiras 48 horas de internação.

Os pacientes foram pesados e nos casos de impossibilidade de se levantarem, o peso foi estimado pela equipe de nutrição. Todos os pacientes tiveram sua altura medida no leito hospitalar com fita métrica. Para as análises referentes à bioimpedância elétrica, os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal, com as pernas afastadas e mãos abertas para baixo e separadas do corpo. Quatro eletrodos foram conectados, dois no pé direito e dois na mão direita, nos seguintes pontos anatômicos<sup>39</sup>:

- Pé direito: o eletrodo distal na base do dedo médio (articulação metatarso falangeana) e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo entre os maléolos medial e lateral;
- Mão direita: o eletrodo distal na base do dedo médio (articulação metacarpo falangeana) e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estiloide. A força de preensão manual foi medida com dinamômetro ajustável (Hydraulic Hand Dynamometer model SH5001, TEC-60; Technical Products; Clifton, NJ). Para tal avaliação, os pacientes foram colocados sentados, angulação entre braço e antebraço em questão de 90 graus, separados levemente do tronco<sup>40</sup>. Todas as medidas foram realizadas nas mãos contralaterais à realização do cateterismo cardíaco, independente do lado dominante do paciente. Os pacientes realizaram três tentativas, com intervalo de um minuto entre cada uma delas (visando minimização dos efeitos da fadiga), sendo considerado o maior valor. Durante o teste, os pacientes foram encorajados a realizarem a maior força possível.

### 3.6 Análise Ecocardiográfica

A avaliação morfológica e funcional do ventrículo esquerdo foi realizada por meio do ecocardiograma, realizado rotineiramente durante a internação de pacientes com IAM com supradesnivelamento de segmento ST. Em nosso serviço, a variabilidade inter observador é  $< 5\%$  para as medidas unidimensionais e  $< 10\%$  para as medidas bidimensionais e variáveis de tempo derivadas do Doppler; a variabilidade intra observador é  $< 5\%$  para todas as variáveis.

Foi utilizado o equipamento Vivid S6 da GE®, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Durante o procedimento, as pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*.<sup>41</sup>

#### Variáveis morfométricas

- λ Diâmetros diastólico e sistólico do VE (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- λ Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm): PP

#### Variáveis de função sistólica

- λ Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do método de Simpson biplano ( $FE_{sp}$ ) ou pelo método de Teicholz quando o primeiro não conseguiu ser realizado.

#### Variáveis de função diastólica

- λ Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;

- $\lambda$  Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- $\lambda$  Razão E/A;
- $\lambda$  Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (E' médio, cm/s) e durante a contração atrial (A' médio, cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral;
- $\lambda$  Razão E/E' médio.

### 3.7 Análise Estatística

Os dados foram apresentados em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75%. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Quiquadrado ou de Fisher. Para comparação entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student quando as variáveis que apresentaram distribuição normal e o teste de Mann-Whitney quando apresentaram distribuição não-normal. Utilizamos a correlação de Spearman para avaliar a relação entre variáveis contínuas.

Para avaliar a associação dos valores séricos de miostatina e a mortalidade intrahospitalar utilizamos a regressão logística uni e multivariada. As variáveis utilizadas na análise multivariada foram aquelas estabelecidas pela literatura como relevantes para o contexto clínico e desfecho, bem como as que apresentaram significância estatística nas análises univariadas do presente estudo. As análises foram realizadas com o software SigmaPlot for Windows v12.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). O nível de significância adotado foi de 5%.

## **4. Resultados**

Foram recrutados 80 pacientes elegíveis para o estudo. Desses, 70% eram do sexo masculino, com idade de  $61,5 \pm 10,0$  anos. Destes 57,5% apresentaram diagnóstico de IAM de parede inferior e 42,5% de IAM de parede anterior. A mediana do tempo de internação foi de 7,5 (6,0-12,0) dias e a mortalidade hospitalar de 8,75%. A concentração sérica de miostatina foi 1910 (1371-2340) pg/ml. Dos pacientes estudados 12,5% apresentaram diagnóstico de dinapenia e apenas 1 apresentou sarcopenia (1,25%)

Os dados demográficos, clínicos e antropométricos dos pacientes de acordo com a mortalidade hospitalar estão apresentados na Tabela 1. Apesar dos pacientes que evoluíram ao óbito durante a internação serem mais velhos, com mais comorbidades e com menores valores de FPM, não houve diferença estatística entre as variáveis estudadas. Também não houve diferença em relação ao número de pacientes submetidos à terapia de reperfusão, mas ela foi mais realizada nos pacientes que sobreviveram. Em relação aos dados laboratoriais, podemos observar que a hemoglobina foi menor nos pacientes que morreram. Em relação ao pico de CPK e CKMB eles foram maiores e os valores de miostatina menores nos pacientes que evoluíram ao óbito. No entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. (Tabela 2)

Podemos observar também que não houve diferença nos dados ecocardiográficos, mas os pacientes que evoluíram ao óbito utilizaram menos betabloqueadores e mais diuréticos de alça. (Tabela 3)

**Tabela 1.** Dados demográficos, clínicos, e antropométricos dos 80 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST.

Variáveis	Mortalidade hospitalar		Valor de p
	Não (n=73)	Sim (n=7)	
Idade, (anos)	61 (54 -68)	72(50-80)	0,17
Masculino, % (nº)	72,6 (53)	42,9 (3)	0,19
HAS, % (nº)	69,9 (51)	100,0 (7)	0,18
DM, % (nº)	23,3 (17)	57,1 (4)	0,07
DLP, % (nº)	63,0 (46)	85,7 (6)	0.41
Diagnóstico			
IAM anterior	45,2 (33)	71,4 (5)	0,25
IAM inferior	54,8 (40)	28,6 (2)	
TR, % (nº)	72,6 (53)	42,9 (3)	0,19
IMC, (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 (23,2-30,5)	25,3 (24,3-39,8)	0,30
Resistência	494 (456-551)	467 (442-611)	0,66
Reactância	61,5 (52,5-68,8)	46,1 (41,4 – 71,0)	0,11
FPM, (kg)	31,3 ± 10,7	20,5 ±16,8	0,06
IMA, (kg/m <sup>2</sup> )	9,30 ± 1,54	8,84 ± 1,84	0,46
Dinapenia, % (nº)	11,0 (8)	28,6 (2)	0,08
Sarcopenia, % (nº)	1,4 (1)	0 (0)	1,00
T internação, (dias)	8,0 (6,0-12,0)	5,0 (4,0-14,0)	0,14

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; IAM: infarto agudo do miocárdio; TR: terapia de reperfusão; IMC: índice de massa corporal, FPM: força de preensão manual, IMA: índice de massa muscular esquelética apendicular, T: tempo. Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

**Tabela 2.** Dados laboratoriais dos 80 pacientes com IAM com supradesnívelamento do segmento ST.

Variáveis	Mortalidade hospitalar		Valor de p
	Não (n=73)	Sim (n=7)	
Hematócrito, (%)	42,5 (40,1-45,7)	35,6 (33,6-45,0)	0,09
Hemoglobina, (g/L)	14,1 ± 1,8	12,2 ± 2,5	0,009
Leucócitos, (mm <sup>3</sup> )	10800 (8750-14775)	12400 (11900-14700)	0,15
Sódio, (mmol/L)	139,1 ± 3,8	140,6 ± 3,0	0,33
Potássio, (mmol/L)	4,4 (4,1-4,7)	4,4 (4,0-4,6)	0,66
Creatinina, (mg/dL)	0,8 (0,7-1,0)	1,1 (0,6-1,4)	0,25
Uréia (mg/dL)	33,0 (27,5-44,5)	40,0 (32,0-57,0)	0,25
CPK, (U/L)	1523 (832-4187)	4380 (1385-7267)	0,13
CKMB, (U/L)	233 (106-425)	398 (331-461)	0,19
CT, (mg/dL)	173,7 ± 43,6	173,6 ± 52,8	1,00
HDL, (mg/dL)	39 (33-45)	40 (38-44)	0,57
TG, (mg/dL)	133 (107-185)	149 (108-196)	0,60
LDL, (mg/dL)	102,1 ± 39,6	86,6 ± 40,9	0,40
Miostatina,(pg/ml)	1940 (1446-2352)	1061 (696-2162)	0,06

CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase MB; CT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; TG: Triglicerídeos; LDL: Colesterol LDL; II. Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

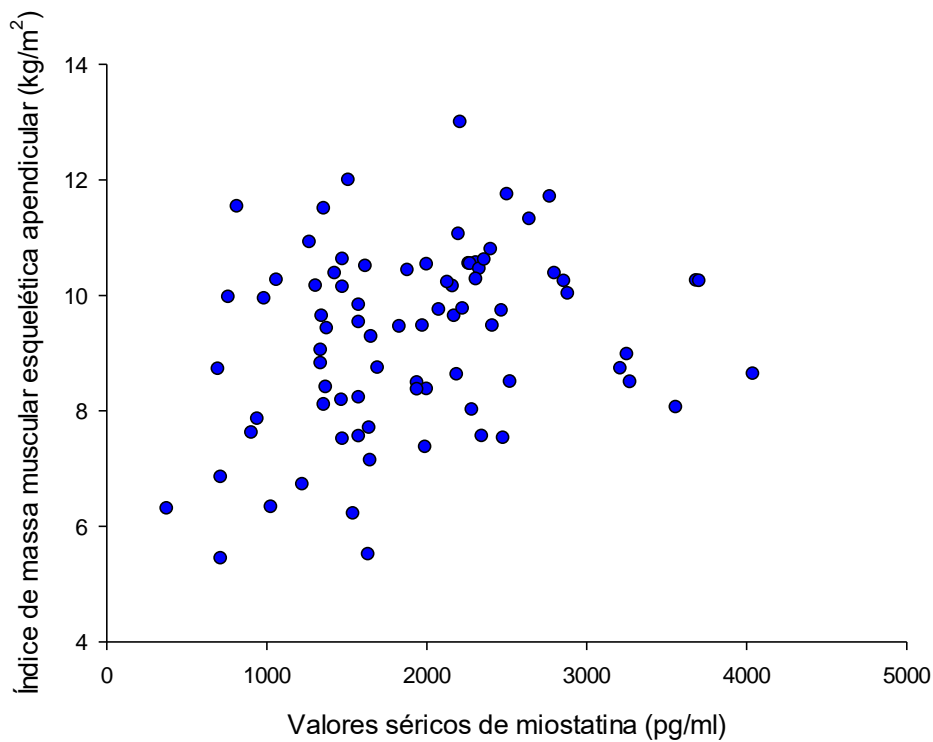


**Tabela 3.** Dados ecocardiográficos e medicações utilizadas durante a internação dos 80 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST.

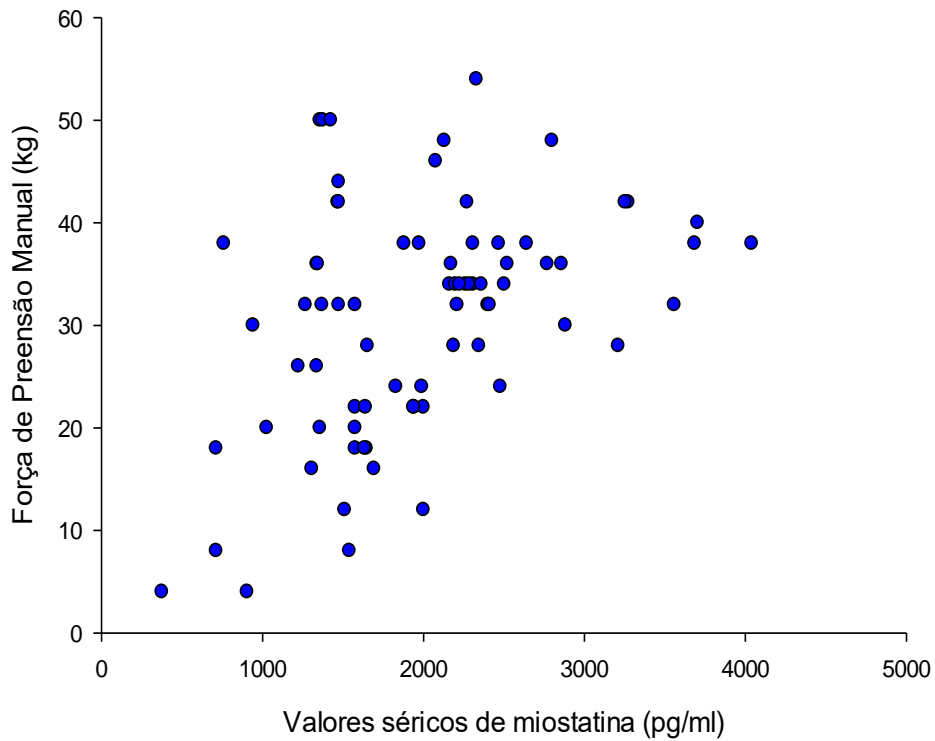
Variáveis	Mortalidade hospitalar		Valor de p
	Não (n=73)	Sim (n=7)	
Fração de ejeção, (%)	49,5 (41,1-61,0)	42,0 (21,0-62,0)	0,42
DDVE, (mm)	47,9 ± 5,4	53,0 ± 5,3	0,12
DSVE, (mm)	32,6 ± 6,5	39,3 ± 7,6	0,09
PP, (mm)	10,2 ± 1,4	10,5 ± 0,9	0,72
E/A	0,8 (0,6-1,2)	0,7 (0,5-0,7)	0,17
E/E'	12,0 (9,8-16,4)	9,8 (5,1-18,0)	0,47
AAS, % (n <sup>o</sup> )	97,3 (71)	100,0 (7)	1,00
iECA/BRA, % (n <sup>o</sup> )	64,9 (47)	28,6 (2)	0,10
Betabloqueador, % (n <sup>o</sup> )	83,6 (61)	42,9 (3)	0,027
Bloqueador P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> , % (n <sup>o</sup> )	95,9 (70)	100,0 (7)	0,20
Estatina, % (n <sup>o</sup> )	100,0 (73)	100,0 (7)	1,00
Diurético, % (n <sup>o</sup> )	28,8 (21)	71,4 (5)	0,034

AAS: ácido acetil salicílico; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina II; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PP: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; II. Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

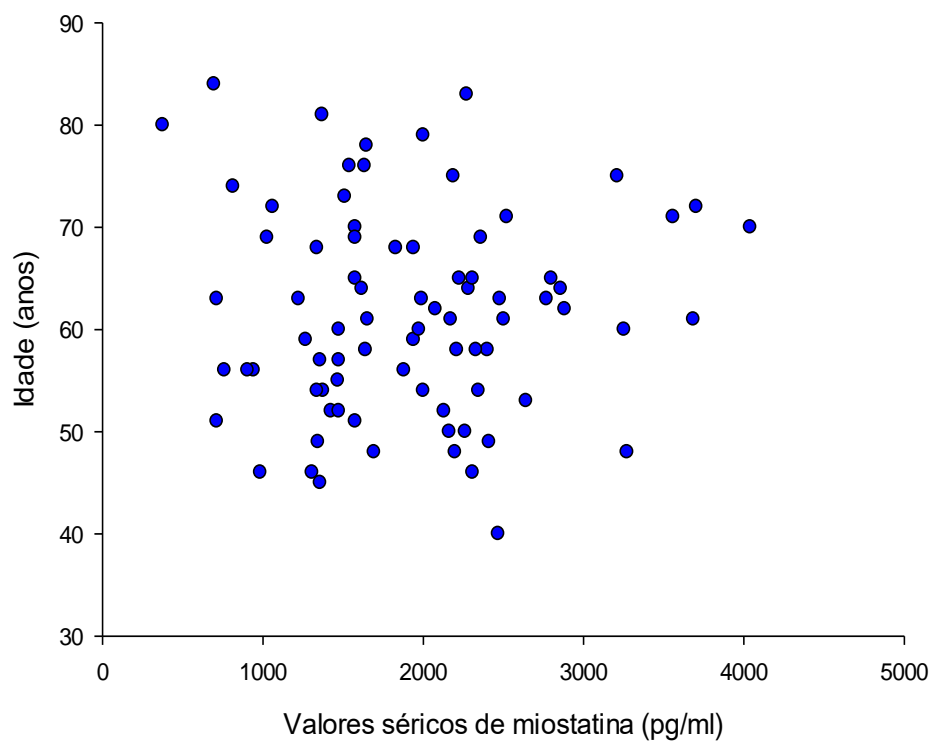
É interessante também observarmos que a miostatina apresentou correlação positiva com o índice de massa muscular esquelética apendicular ( $r=0,267$ ;  $p=0,017$ ) (Figura 1) e com a força de preensão manual ( $r=0,381$ ;  $p=0,002$ ) (Figura 2). No entanto, não houve correlação com a idade ( $r=0,045$ ;  $p=0,69$ ) (Figura 3), fração de ejeção do VE ( $r=0,074$ ;  $p=0,53$ ) (Figura 4), e tempo de internação hospitalar ( $r=0,043$ ;  $p=0,71$ ) (Figura 5). Além disso, a miostatina foi maior no sexo masculino [homem (n=56): 2116 ± 752 pg/ml; mulher (n=24): 1465 ± 572 pg/ml;  $p<0,001$ ] e nos pacientes que não apresentaram dinapenia [dinapenia (n=10): 1558 (857-1955) pg/ml; não dinapenia (n=70): 2130 (1471-2439) pg/ml;  $p=0,023$ ].



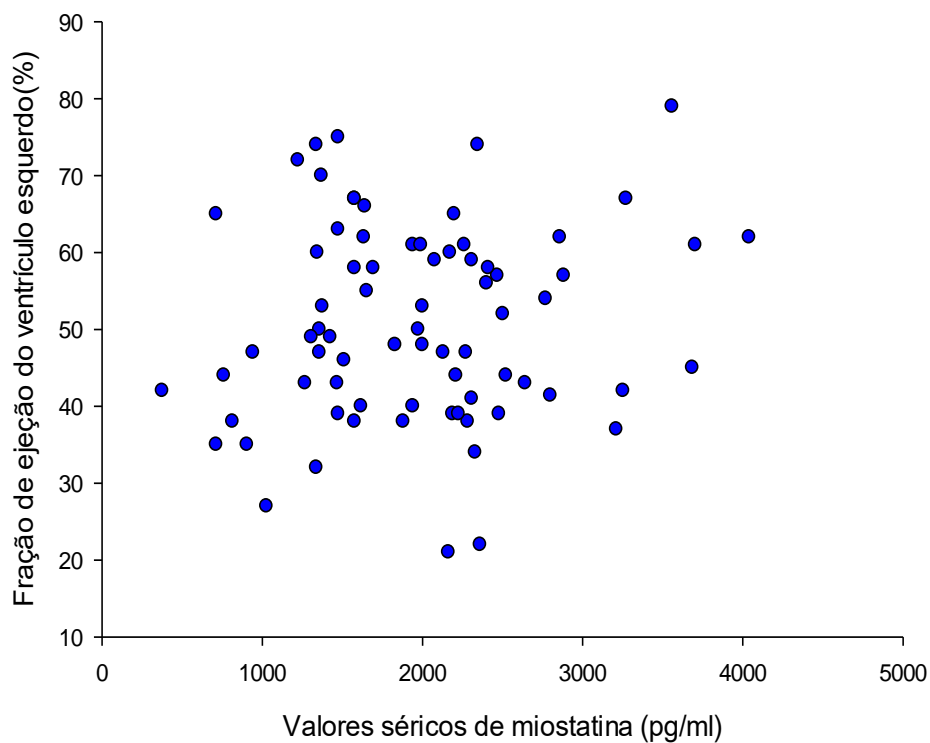
**Figura 1.** Correlação entre os valores séricos de miostatina e o índice de massa muscular esquelética apendicular. ( $r=0,267$ ;  $p=0,017$ )



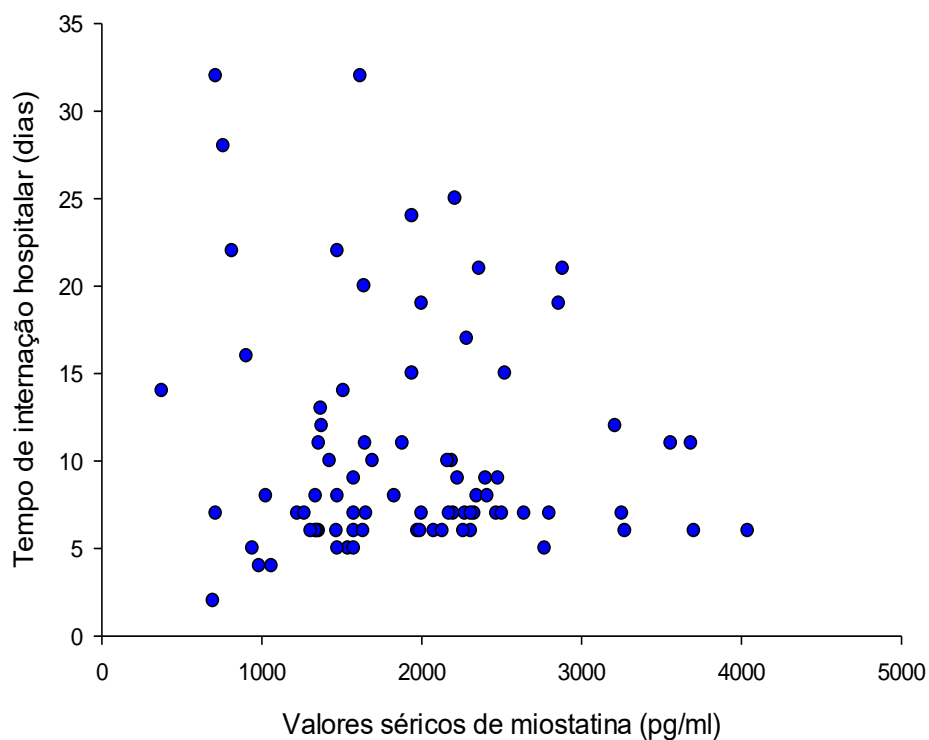
**Figura 2.** Correlação entre os valores séricos de miostatina e a força de preensão manual. ( $r=0,381$ ;  $p=0,002$ )



**Figura 3.** Correlação entre os valores séricos de miostatina com a idade. ( $r=0,045$ ;  $p=0,69$ )



**Figura 4.** Correlação entre os valores séricos de miostatina com a fração de ejeção do VE. ( $r=0,074$ ;  $p=0,53$ )



**Figura 5.** Correlação entre os valores séricos de miostatina com tempo de internação hospitalar. ( $r=0,043$ ;  $p=0,71$ )

Na Tabela 4 estão apresentadas as regressões logísticas uni e multivariadas para avaliar a associação da miostatina com a mortalidade hospitalar. Não houve associação entre a miostatina e mortalidade mesmo após ajustada por idade, sexo, pico de CKMB (OR= 0,999; IC95%=0,997-1,000;  $p=0,16$ ) ou por hemoglobina, e uso de betabloqueador e diurético (OR= 0,999; IC95%=0,998-1,001;  $p=0,26$ ).

**Tabela 4.** Regressão logística uni e multivariada para predição de mortalidade intrahospitalar nos 80 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST.

	Odds Ratio	95% CI	Valor de p
Miostatina (pg/ml)	0,999	0,997 – 1,000	0,06
Miostatina (pg/ml)*	0,999	0,997 – 1,000	0,16
Miostatina (pg/ml)**	0,999	0,998 – 1,001	0,26

\* Ajustado por idade, sexo, pico de CKMB

\*\* Ajustado por hemoglobina, betabloqueador e diurético

## **5. Discussão**

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação dos valores séricos de miostatina, com a massa e função muscular, tempo de internação e mortalidade hospitalar de pacientes com IAMCSST. Diferente da nossa hipótese os valores de miostatina apresentaram correlação positiva com a massa e função muscular nesses pacientes. Além disso, não houve associação da miostatina com o tempo de internação e mortalidade hospitalar, no entanto, o tamanho amostral não foi suficiente para avaliarmos esses desfechos.

A despeito da redução relativa do número de casos ao longo dos anos<sup>2</sup>, a mortalidade relacionada ao IAMCSST permanece elevada, com aumento progressivo da mortalidade em indivíduos mais velhos (ambos os sexos), especialmente a partir dos 50 anos.<sup>42</sup> Na presente pesquisa, dos 7 óbitos hospitalares (3 pacientes do sexo masculino e 4 pacientes do sexo feminino), apenas um paciente apresentava idade inferior a 50 anos (sexo feminino), com quatro deles apresentando idade superior a 70 anos. Em relação às taxas de mortalidade, ela varia de 5 a 12%, e entre 6 a 8% nos primeiros 30 dias após o evento, após a implementação de fibrinólise e angioplastia primária.<sup>43</sup> A mortalidade na nossa casuística foi de 8,75%, compatível com os dados disponíveis na literatura. Dos óbitos, a maioria dos casos apresentou IAM de parede anterior, uma característica considerada preditora de mortalidade nos primeiros 30 dias após infarto.<sup>44</sup>

Entre os principais fatores relacionados ao pior prognóstico após o IAMCSST, destaca-se o tamanho do infarto que pode ser avaliado pelo pico dos marcadores de necrose miocárdica. Em nossa casuística, observaram-se maiores valores de CPK e CKMB no grupo de pacientes que evoluiu a óbito, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em relação ao uso de betabloqueadores, associados a menor mortalidade a médio e longo prazo<sup>2</sup> no IAMCSST, no presente estudo, dos sete pacientes que evoluíram a óbito, quatro não fizeram uso da medicação. Provavelmente esse fato é justificado pelo fato dos pacientes mais graves, apresentarem instabilidade hemodinâmica e disfunção ventricular, contraindicação para administração da medicação em questão. Embora sem diferença estatisticamente significativa, o grupo de pacientes que evoluiu a óbito na internação apresentavam maior número de comorbidades e apresentavam média de idade superior aos que sobreviveram.

No que se refere a avaliação de força muscular, a literatura tem indicado ao longo dos anos, predominantemente, relação entre morbidade e mortalidade (incluindo cardiovascular) com baixa força muscular,<sup>11,29-32,44</sup> destacando a importância da sarcopenia e dinapenia como fatores independentes para mortalidade.<sup>45</sup> Estudo de menor impacto realizado no Brasil não encontrou associação com eventos cardiovasculares<sup>46</sup>, apesar de ter encontrado associação com fatores de risco auto relatados (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus), tendo sido observada redução de FPM em indivíduos com 40 anos ou mais (Dinapenia).<sup>46</sup>

Nesse contexto, destaca-se a potencial importância da FPM e dinapenia nos diversos contextos clínicos agudos e crônicos. No presente estudo, a FPM foi menor na população com pior desfecho e foi observada dinapenia em 12,5% dos casos, com dois evoluindo a óbito durante a internação. Embora tais achados, quando comparados aos pacientes que não evoluíram a óbito no período de internação, não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa, considerando os achados da literatura, é plausível inferir uma potencial diferença entre os grupos no que se refere ao aspecto e comportamento biológicos.

Embora classicamente reconhecida como um regulador negativo do crescimento muscular esquelético<sup>13-15</sup>, a relação entre níveis de miostatina e seu papel na regulação de massa muscular (esquelética e cardíaca) nos diversos contextos clínicos apresenta controvérsias na literatura, especialmente quando comparados estudos experimentais a estudos clínicos.

Diversos estudos experimentais foram realizados para avaliar o comportamento da miostatina em diferentes contextos e, no geral, tais estudos encontraram dados compatíveis com o conceito habitual dessa proteína enquanto regulador negativo muscular.<sup>14</sup> Estudo experimental que objetivou avaliar a relação da função ventricular após infarto do miocárdio com a miostatina, mostrou melhor recuperação da fração de ejeção, menor deposição de colágeno, menor propensão à sarcopenia e menor mortalidade no grupo de animais sem expressão dessa proteína, sem diferença no número de cardiomiócitos nos dois grupos.<sup>13</sup>

Estudos experimentais com infarto agudo do miocárdio mostraram aumento dos valores de miostatina nas áreas peri-infarto após 48 horas do evento. Além disso, foi observado aumento da expressão cardíaca de miostatina e aumento de suas concentrações séricas nos primeiros 10 minutos após o infarto com maior pico de 12 a 24 horas e platô em uma semana. Após 2 semanas do IAM, visando avaliação de efeito parácrino relacionado à miostatina, foi observado redução da musculatura esquelética.<sup>21</sup> Os achados analisados em conjunto sugerem que o aumento sérico de miostatina após IAM está relacionado a ativação de proteínas de degradação pelo sistema ubiquitina-proteassomo no músculo esquelético.<sup>21</sup>

Em estudo sobre trofismo muscular de modelos experimentais com IC por isquêmica observou-se valores de miostatina inalterados e redução da expressão de follistatina. Tais autores destacaram ainda que a follistatina está associada a inibição de outras proteínas da família TGF-Beta e que os valores de miostatina podem variar de acordo com o período de avaliação.<sup>17</sup>

Na população estudada no presente estudo, a miostatina sérica dos que evoluíram a óbito foi menor que a dos pacientes que sobreviveram ao período hospitalar, embora sem diferença estatisticamente significativa. Na literatura existem achados conflitantes em relação às concentrações séricas de miostatina e desfechos clínicos.

Estudos clínicos apresentam resultados controversos, alguns com evidência de relação inversa entre massa muscular e miostatina, mostrando maiores concentrações séricas dessa proteína em pessoas de meia idade e idosos de ambos os sexos, com menor massa muscular<sup>47</sup>. Outros estudos, no entanto, mostraram maiores concentrações de miostatina em idosos não frágeis e com melhor preparo físico, bem como relação entre baixos valores séricos e baixos valores de massa muscular, além de níveis reduzidos na caquexia da insuficiência cardíaca. Tais achados sugerem que os valores séricos podem não representar as concentrações musculares da miostatina.<sup>48</sup>

Estudo caso-controle recente mostrou concentrações séricas de miostatina reduzidas em pacientes com IC, comparado a controles hígidos e tais valores foram associados de maneira independente a menor perda muscular periférica.<sup>23</sup> Outros estudos mostraram redução dos valores séricos de miostatina em pacientes com insuficiência cardíaca sob tratamento aeróbico e com caquexia.<sup>23-26</sup> Tais achados podem sugerir que a miostatina desempenhe papel de manutenção da musculatura esquelética em algumas condições clínicas, como IC.<sup>25</sup> Além disso, estudos sobre treinos de exercícios, mostraram resultados inconsistentes em relação à expressão de miostatina em indivíduos hígidos no que se refere aos valores séricos, já que a expressão de RNA mensageiro de miostatina ao nível muscular eram maiores nos pacientes com IC em relação aos hígidos e, após programa de exercícios, observou-se redução de tais valores em relação ao grupo controle de sedentários.<sup>26</sup>

Na nossa casuística foi observada correlação positiva entre as concentrações séricas de miostatina, FPM e massa esquelética apendicular, à semelhança de dados da literatura, onde pacientes idosos sem doenças crônicas relacionadas a perda de massa muscular apresentaram relação positiva entre miostatina e massa muscular apendicular, além de relação significativa com força de preensão manual.<sup>27</sup> Em idosos saudáveis de comunidade, baixos valores séricos dessa proteína foram associados com baixos níveis de massa muscular.<sup>48</sup> Além disso, estudo observacional com pacientes idosos de instituição de longa permanência analisou os valores séricos de miostatina, encontrando associação com melhor preparo físico e aumento dos níveis da proteína após melhora da aptidão física. Tais achados sugerem papel da miostatina enquanto regulador homeostático, realizando o balanço entre hipertrofia muscular e limitação de perda de massa muscular em pacientes com menor capacidade física, objetivando menor perda muscular nesses últimos.<sup>24</sup>

O papel da miostatina não apenas na regulação muscular, mas também nos diversos contextos clínicos permanece controverso, conforme anteriormente discutido. Tem sido amplamente estudada nos contextos de caquexias relacionadas a doenças crônicas e sarcopenia relacionada ao envelhecimento, sem ter apresentado até o momento um padrão bem definido. É plausível considerar pelo exposto que, possivelmente, no contexto de caquexia relacionada a doenças clínicas, tais como cirrose hepática, síndrome da imunodeficiência adquirida e insuficiência cardíaca potencialmente a miostatina desempenhe um papel de regular negativo da musculatura.<sup>14,17</sup> No entanto, em outros

contextos clínicos ela tem apresentado resultado oposto. Alguns autores aventam a possibilidade de que provavelmente a miostatina atue mais como um regular homeostático da massa muscular do que propriamente um regulador negativo.<sup>27</sup>

Algumas considerações devem ser feitas em relação a miostatina enquanto biomarcador. Nos diversos estudos observam-se maneiras diferentes de avaliação, conforme previamente exposto (expressão proteica ao nível muscular, mensuração sérica por diversas metodologias e com testes de sensibilidades diferentes), o que dificulta a homogeneização dos dados. Outra questão a ser considerada é a de que não necessariamente os valores séricos de miostatina refletem as concentrações intramusculares, o que potencialmente poderia dificultar seu uso enquanto biomarcador.<sup>25</sup> Nessa amostra não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de miostatina sérica dos pacientes que sobreviveram a internação em relação os que evoluíram a óbito. No entanto, nosso tamanho amostral não foi suficiente para analisar esse desfecho.

O presente estudo apresenta algumas limitações a serem consideradas, dentre elas o fato de ser um estudo observacional e unicêntrico, com amostra pequena, além de termos realizado apenas uma análise sérica isolada da miostatina. Apesar disso, este é o primeiro estudo que investigou a associação da miostatina com a massa muscular, função muscular e desfechos clínicos em pacientes após IAMCSST. Mais estudos são necessários, com populações maiores e multicêntricos e, se possível, com comparação simultânea de concentrações séricas e intramusculares, visando esclarecer o papel da miostatina nas síndromes coronarianas agudas.



## **6. Conclusão**

Em conclusão, os valores séricos de miostatina apresentam correlação positiva com o índice de massa muscular esquelética apendicular e com a força de preensão manual. No entanto, não houve correlação com o tempo de internação e mortalidade hospitalar nos pacientes com IAMCSST.

## **7. Referências**

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable disease. Geneva;2014.
2. European Society of Cardiology. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. heart J.* 2018; 39: 119–177. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042#>
3. The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/30312372>
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur. heart J.* 2018 Jan 14; 40(3): 237–269. Disponível em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Fourth-Universal-Definition-of-Myocardial-Infarction>
5. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(2):1-105. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2015/02\\_TRATAMENTO%20DO%20IAM%20COM%20SUPRADESNIVEL%20DO%20SEGMENTO%20ST.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2015/02_TRATAMENTO%20DO%20IAM%20COM%20SUPRADESNIVEL%20DO%20SEGMENTO%20ST.pdf)
6. Minicucci MF, Farah E, Fusco DR, Cogni AL, Azevedo PS, Okoshi K, et al. Tamanho do Infarto como Preditor de Recuperação da Função Sistólica após Infarto do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(6):549-556. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/abc/2014nahead/pt\\_0066-782X-abc-20140051.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/2014nahead/pt_0066-782X-abc-20140051.pdf)
7. Jurca R, Lamonte MJ, Church ST, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE et al. Association of muscle strength and aerobic fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(8): 1301-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292736>
8. Cheng C, Fabrizio P, Ge H, Longo VD, Li LM. Inference of transcription modification in long-live yeast strains from their expression profiles. *BMC Genomics* 2007 Jul 6; 8:219. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617911>
9. Jackson HC, Cheetham SC, Gregory PC, Antel J. Effect of chronic administration of topiramate and phentermine, alone and in combination, in an animal model of dietary-induced obesity. In: *Neuroscience Meeting Planner, 2007. Society for Neuroscience: San Diego, CA. Program No 629.15.*
10. Tibana RA, Balsamo S, Prestes J. Associação entre força muscular relativa e pressão arterial de repouso em mulheres sedentárias. *Rev Bras Cardiol.* 2011; 24: 163-8. Disponível em: [http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011\\_03/a\\_2011\\_v24\\_n03\\_04associacao.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011_03/a_2011_v24_n03_04associacao.pdf)
11. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Jan; 61(1):72-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456196>
12. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature.* 1997 May 1;387(6628):83-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139826>

13. Lim S, McMahon CD, Matthews KG, Devlin GP, Elston MS, Conaglen JV. Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 2018 Jun ; 27(6), 693-701. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28690022>
14. Guizoni DM, Lima ARR, Martinez PF, Damatto RL, Cezar MD, Bonomo C, et al. Miostatina e redução da massa muscular em doenças crônicas. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8(3):266-71. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a017.pdf>
15. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discov Today*. 2012 Jul; 17(13-14):702-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342983>
16. Planavila A, Fernández-Solà J, Villarroya F. Cardiokines as Modulators of Stress-Induced Cardiac Disorders: Endocrine functions of Cardiokines. In: Donev R. *Advances in Proteins Chemistry and Structural Biology: Stress and Inflammation in Disorders*. First Edition. Elsevier; 2018. P. 227-256.
17. Lima ARR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LAM, Campos DHS, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int. J. Exp. Path.* 2010; 91 (1): 54–62. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812728/>
18. Naujokat C, Fuchs D, Berges C. Adaptive modification and flexibility of the proteasome system in response to proteasome inhibition. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep; 1773(9):1389-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582523>
19. Teixeira VON, Filippin LI, Xavier RM. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(2):247-259. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a09.pdf>
20. Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *European Journal of Heart Failure*. 2009 Apr; 11(4), 342–348. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19218333>
21. Castellero E, Akashi H, Wang C, Najjar M, Ji R, Kennel PJ, et al. Cardiac myostatin upregulation occurs immediately after myocardial ischemia and is involved in skeletal muscle activation of atrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jan 30; 457(1):106-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528587>
22. The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017; 36 (2017) 49-64. Disponível em: <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
23. Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S, Homma T, Masaki Y, et al. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:483-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390974>
24. Arrieta H, Hervás G, Rezola-Pardo C, Ruiz-Litago F, Iturburu M, Yanguas JJ, et al. Serum Myostatin Levels Are higher in Fitter, More Active, and Non-Frail Long-Term Nursing Home Residents and Increase after Physical Exercise Intervention. *Gerontology*. 2019; 65(3):22-239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30463070>

25. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, et al. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*. 2013 Jun; 43(3):626-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179776>
26. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Jun;19(3):404-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450574>
27. Bergen HR III, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skeletal Muscle*. 2015; 5:21. Disponível em: <https://skeletalmusclejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13395-015-0047-5>
28. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):475-82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960159>
29. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ*. 2018; 361:k1651. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939721/#!po=82.5000>
30. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Mortality Review Group, FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 9;341:c4467. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829298>
31. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*. 2007 Feb;36(1):228-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056604>
32. Kim Y, White T, Wijndaele K, Westgate K, Sharp SJ, Helge JW, et al. The combination of cardiorespiratory fitness and muscle strength, and mortality risk. *Eur J Epidemiol*. 2018 Oct; 33(10):953-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6153509/>
33. Leong D, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015 Jul 18; 386(9990):266-73. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982160>
34. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Research Notes* 2011, 4:127. Disponível em: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-4-127>
35. Lera L, Leyton CAB, Márquez C, Angel B, Saguez R, Sánchez H. Reference Values of hand-grip Dynamometry and the relationship between low-strength and mortality in older Chileans. *Clin Interv Aging*. 2018 Feb 22; 13: 317–24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826209/pdf/cia-13-317.pdf>
36. Clark BC, Manini TM. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jan; 67(1):28-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444359>

37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl.1). Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>
38. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(2Supl.1):1-76. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02\\_DIRETRIZ\\_DE\\_DISLIPIDEMIAS.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf)
39. Guedes DP. Procedimentos clínicos utilizados para análise da composição corporal. *Ver Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2013; 15(1):113-129. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcdh/v15n1a11.pdf>
40. Dias JA, Ovando AC, Külkamp W, Junior NGB. Força de prensão palmar: uma revisão. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010; 12(3):209-216.
41. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.
42. Santos J, Meira KC, Camacho AR, Salvador PTCO, Guimarães RM, Pierin AMG, et al. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. *Ciênc. saúde colet*. 23 (5):1621-1634. 2018. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232018000501621&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232018000501621&script=sci_abstract&tlng=pt)
43. Pesaro AEP, Serrano Jr CV, Nicolau JC. Infarto Agudo do Miocárdio- Síndrome Coronariana Aguda com supradesnível do segmento ST. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(2): 214-20. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n2/20786.pdf>
44. Al Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jul; 50(7):1250-6. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133020>
45. Alexandre Tda S, Duarte YA, Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG SOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(8):751-6. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286455>
46. Amaral CA, Portela MC, Muniz PTM, Farias ES, Araújo TS, Souza OF. Associação da força de prensão manual com morbidades referidas em adultos de Rio Branco, Acre, Brasil: estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2015 Jun; 31(6):1313-1325. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n6/0102-311X-csp-31-6-1313>.
47. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging*. 2002; 6(5):343-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474026>
48. Peng LN, Lee WJ, Liu LK, Lin MH, Chen LK. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Aug; 9(4):635-42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29654636>

