

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/07/2021.



**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.

Agradecimentos

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_{Sp}: 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 ± 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 população¹, sendo a doença isquêmica cardíaca a primeira causa de mortalidade geral, em todo o mundo.²

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)^{2,3,4}, 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).² Atualmente há tendência à redução do número de casos de IAMCSST e aumento dos IAMSSST.² 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.⁵ Além disso, aproximadamente 40% dos infartos são acompanhados de disfunção sistólica e 25% apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.⁶

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.² 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 metabólica⁷, diabetes mellitus⁸, obesidade⁹, hipertensão arterial sistêmica¹⁰ e morte precoce¹¹, 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- β)¹², 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.^{13,14} Estudos experimentais evidenciam também papel na adipogênese.¹³⁻¹⁶

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.¹⁷ 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- β .^{14,16} 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.¹⁶

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.¹⁴ 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.^{14,18,19} 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.^{18,19}

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.¹³ 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.²⁰ Foi evidenciado, em camundongos, aumento da miostatina no miocárdio e no soro 10 minutos após o infarto.²¹ 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.¹⁷

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.^{14,17} 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.¹⁶ 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.¹⁶

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.^{15,22} 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.^{3,22}

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 hígidos²⁴, redução dessa proteína na IC sob tratamento aeróbico e em pacientes caquéticos²³⁻²⁶, maiores valores em pacientes com maior força de preensão manual²⁷, além de altas concentrações de miostatina em idosos não frágeis e com melhor preparo físico²⁴, 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.²⁸ 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.²⁹⁻³³ Além disso, é considerada um preditor de saúde³⁴ 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.^{34,35}

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.

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
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
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
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- β 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
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
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>

