



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

BRUNA AGUIAR MANSANO

**PARTICIPAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA
HIPOTROFIA MUSCULAR DE INDIVÍDUOS
AMBULATORIAIS: CONTRIBUIÇÃO DIETÉTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Ciências – Área: Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

**Botucatu
2022**

BRUNA AGUIAR MANSANO

PARTICIPAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA
HIPOTROFIA MUSCULAR DE INDIVÍDUOS
AMBULATORIAIS: CONTRIBUIÇÃO DIETÉTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Ciências – Área: Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Mansano, Bruna Aguiar.

Participação do estresse oxidativo na hipotrofia muscular de indivíduos ambulatoriais : contribuição dietética / Bruna Aguiar Mansano. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Roberto Carlos Burini

Capes: 40500004

1. Antioxidantes. 2. Estresse oxidativo. 3. Glutathione. 4. Sarcopenia. 5. Vitamina A.

Palavras-chave: Antioxidantes; Estresse oxidativo; Glutathione; Sarcopenia; Vitamina A.

Dedicatória

Aos meus pais, Claudia Aguiar Mansano e Waldyr Batista Mansano Jr.

Vocês são minha base. Agradeço a Deus todos os dias por ter colocado vocês no meu caminho. Obrigada por estarem ao meu lado em todos os momentos me incentivando e dando o melhor de vocês para que eu tivesse sempre acesso aos estudos. Obrigada por me darem asas e ensinar a voar. Obrigada por serem meu porto seguro. Ter uma família é saber que mesmo quando sozinhos nunca estamos sós.

Essa nova conquista também é de vocês.



Agradecimentos especiais

Ao Professor Roberto Carlos Burini

Quem eu tanto admiro. O senhor é um exemplo de professor e mestre, sinto-me honrada pelo o privilégio de ser orientada pelo senhor. Obrigada pelo seu tempo, atenção, dedicação, comprometimento e paciência. Muito obrigada por todo aprendizado que literatura nenhuma poderia me proporcionar.

“Educar verdadeiramente não é ensinar fatos novos ou enumerar fórmulas prontas, mas sim preparar a mente para pensar.”

(Albert Eistein)

Ao Hugo Tadashi Kano

Obrigada por me receber de coração aberto no grupo e na equipe de laboratório, você foi essencial na minha formação. Obrigada pela prontidão em ajudar e pela paciência de ensinar. Obrigada por deixar o caminho menos “angoniante”.

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”

(Clarice Lispector)

Ao Dr. Rodrigo Gibin Jaldin

Meu agradecimento pela gentileza e prontidão no aceite em participar da banca de qualificação e defesa. Obrigada por me permitir contar com a sua experiência e pela sua contribuição para enriquecer o meu trabalho.

À Dra. Giovana Caramaschi Degelo

Meu agradecimento pela gentileza e prontidão no aceite em participar da banca de defesa. Obrigada por sempre me ensinar com uma didática impecável. Obrigada por compartilhar seu conhecimento e contribuir na construção desse trabalho. Sou muito feliz em poder aprender com alguém que posso chamar de amiga.

À Dra. Luciene de Souza Venâncio

Meu agradecimento pela disponibilidade e gentileza em participar da banca de qualificação. Obrigada pelas excelentes pontuações para construção do artigo.

À Dra. Camila Renata Corrêa Camacho

Obrigada por toda disponibilidade, atenção e suporte no conhecimento científico e nas análises laboratoriais.

À equipe do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri)

Meu eterno agradecimento a cada um que fez parte desse time por todo suporte científico, pela contribuição na coleta e interpretação dos dados. Todos vocês me ensinaram muito trazendo um pouco de cada bagagem, conhecimento e habilidade.

“Eu sou parte de uma equipe.

Então, quando venço, não sou eu apenas quem vence. De certa forma termino o trabalho de um grupo enorme de pessoas.”

(Ayrton Senna)

Agradecimentos

***Aos participantes do Programa para Mudança de Estilo de Vida
“Mexa-se Pró-Saúde”***

*Obrigada pelo consentimento em participar das avaliações e por
confiarem no nosso trabalho.*

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa

Ao Professor José Eduardo Corrente

*Muito obrigada pelo auxílio nas análises estatísticas e pela prontidão
em me atender e esclarecer todas as dúvidas com paciência.*

À pós-graduação em Patologia

*Obrigada à toda a equipe que ofereceu sempre o melhor para manter
o nível de excelência da pós-graduação. Em especial à Vânia Soler
por sempre estar à disposição e sanar as minhas sempre que foi
necessário.*

***À todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão do
projeto***

À CAPES

Obrigada pelo fornecimento da bolsa de Mestrado.

Epígrafe

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”

(Hipócrates)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
 Capítulo I: Revisão da Literatura	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUCTION.....	14
2. THE METABOLIC IMPORTANCE OF MUSCLE MASS.....	15
3. IMPORTANCE OF MUSCLE MASS REDUCTION.....	16
4. OPERATIONAL DEFINITIONS OF SARCOPENIA BASED ON METHODS	17
5. THE CONTEMPORARY DEFINITION OF SARCOPENIA SYNDROME.....	18
6. THE PREVALENCE OF SARCOPENIA	18
7. TREATING SARCOPENIA	19
REFERENCES.....	20
 Capítulo II: Artigo Científico	23
RESUMO.....	24
ABSTRACT.....	25
1. INTRODUÇÃO	26
2. OBJETIVO	27
3. METODOLOGIA	27
3.1. Seleção amostral e desenho do estudo	27
3.2. Avaliação Clínica e dados socioeconômico e demográfico	29
3.3. Avaliação Antropométrica	29
3.4. Avaliação da Ingestão Alimentar.....	30
3.5. Avaliação Bioquímica.....	31
3.6. Estresse oxidativo	31
3.7. Análise Estatística.....	32
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	49
APÊNDICES	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção amostral. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização socioeconômica, demográfica, de qualidade alimentar dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2. Caracterização socioeconômica, demográfica e de qualidade alimentar de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Caracterização dietética de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". 37

Tabela 4. Caracterização bioquímica de marcadores séricos das concentrações de pró e antioxidantes de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". 38

Tabela 5. Análise de regressão logística para variáveis influenciadoras na hipotrofia muscular de ingressantes do "Mexa-Se". **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES

Apêndice 1. Valores dos decis do IMM de acordo com o sexo dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". 55

Apêndice 2. Caracterização antropométrica de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". 56

Apêndice 3. Valores bioquímicos dos quartis dos pró e antioxidantes dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". **Erro! Indicador não definido.**

Apêndice 4. Distribuição dos valores de $p25$ e $p75$ para as variáveis pró e anti oxidante de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde". 57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Artigo de Revisão da Literatura

CVD: Cardiovascular disease

T2D: Type 2 diabetes

NCDs: Non-communicable disease

ADL: Activities of daily living

DXA: Dual energy X-ray absorptiometry

BIA: Bioelectrical impedance analysis

MRI: Magnetic resonance imaging

CT: Computerized tomography

LBM: Called lean body mass

BMI: Body mass index

SD: Standard deviations

CSA: Cross-sectional area

ICD10: International Classification of Diseases, 10th Revision

Artigo Científico

BIA: Impedância bioelétrica

CA: Circunferência abdominal

CeMENutri: Centro de Metabolismo em Exercício e nutrição

CEP: Comitê de ética em pesquisa

CHO: Carboidrato

DCNT: Doenças crônicas não-transmissíveis

GC: Gordura corporal

GSH: Glutathione reduzida

GSHPx: Glutathione peroxidase

GSht: Glutathione total

GSSG: Glutathione oxidada

HPLC: Cromatografia líquida de alto desempenho

IAS-ad: Índice de alimentação saudável - adaptado

IMC: Índice de massa corporal

IMM: Índice de massa muscular

IPAQ: Questionário internacional de atividade física

K3EDTA: Etileno diamino tetra acetato de potássio

LIP: Lipídeo

MDA: Malondialdeído

MEV: Mudança de estilo de vida

MM: Massa muscular

PAR-Q: Questionário de Prontidão a Prática da Atividade Física

PTN: Proteína

ROS: Espécies reativas de oxigênio

SM: Salário mínimo

UNESP: Universidade Estadual Paulista

VCT: Valor calórico total

XO: Xantina oxidase

Capítulo I: Revisão da Literatura

ABSTRACT

MANSANO, BA; BURINI, RC. **Human Sarcopenia from The Plurality of Outcomes to The Undefined Titles and Diagnosis Criteria.** Thesis (Master) - Botucatu Medical School, State University of São Paulo, Botucatu, 2022.

Chronic diseases are the foremost cause of death globally and this prevalence continues to rise for both genders, every ethnicity, and all age groups. Among elderly, sarcopenia remain under noticed as one of the world's biggest risk factors. From the initial definition of 'age-related loss in skeletal muscle', sarcopenia subsequently evolved to current operative definitions simultaneously capturing both quantitative (i.e., muscle mass) and qualitative (i.e., muscle strength and function) declines. For this, the term dynapenia (or ergopenia) was proposed to refer to the functional compromise of the entire neuromuscular apparatus. Further on, due to the interactions of muscle with tendons, bone and neurons, the presence of clinically relevant muscle wasting due to any illness and at any age received the name of myopenia. Besides this, among clinicians, sarcopenia is still a broadly clinically relevant degree of muscle wasting that is associated either with impaired functional capacity and/or with increased risk of morbidity or mortality. In fact, sarcopenia may lead to frailty and, it has been suggested that sarcopenia should be considered a "geriatric syndrome" under a suggested term of "muscle wasting". This brought together the concepts of muscle wasting, sarcopenia, frailty, and cachexia. The sarcopenia found in cachexia syndrome, brings together the muscle as a generator of strength, along with muscle tissue also an important organ performing protein storage, glucose regulation, hormone production and other cellular mechanisms. Consequently, the importance of muscle mass, strength, and metabolic function in the performance of exercise, as well as the activities of daily living, has never been questioned. Therefore, a reduced muscle mass impairs the body's ability to respond to stress and chronic illness. Hence, it is estimated that a 10.5% reduction of the prevalence of sarcopenia could lead to a reduction of healthcare costs by 1.1 billion US dollars per year in the United States. Then, the recognition of sarcopenia as an important clinical syndrome has led to multidisciplinary efforts to identify, understand, prevent, and treat this condition. For so, several consensus-based definitions of sarcopenia have been proposed. Despite progress, there is not yet a universally accepted clinical definition and, a unique International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD10), code for sarcopenia was assigned only in 2016. A global consensus on the use of the term sarcopenia has not yet been achieved. Much work deserves to come to clear important points in this area.

Key-words: sarcopenia, concepts, definitions, diagnosis.

1. INTRODUCTION

Chronic diseases are the foremost cause of death globally and this prevalence continues to rise for both men and women, every ethnicity, and all age groups (1). Cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes (T2D), chronic lung disease, allergy, some forms of cancer, cognitive decline, osteoporosis, sarcopenia are the world's biggest killers. Based on current trends, non-communicable disease (NCDs) are expected to account for 70% of deaths worldwide (2).

The name sarcopenia is derived from Greek sarx (flesh) and penia (loss), literally meaning poverty of flesh (3). Involutional changes of the musculature were described as early as 1931 by Mac-Donald Critchley, then junior neurologist at King's College Hospital in London (4) but it was at a meeting in Albuquerque, New Mexico, in 1988, that Irwin Rosenberg suggested to use the term sarcopenia (5). The Rosenberg's purpose of giving it a title was to strengthen the concept of loss of skeletal muscle with old age, independent of disease process, as an entity, and to stimulate scientific and clinical interest in the area (5).

Sarcopenia has been recognized as a key driver of limitations in physical function and mobility. In fact, from a mechanical point of view, the main function of skeletal muscle is to convert chemical energy into mechanical energy to generate force and power, maintain posture, and produce movement that influences activity, allows for participation in social and occupational settings, maintains or enhances health, and contributes to functional independence. Therefore, skeletal muscle contributes significantly to multiple bodily functions. Skeletal muscle is vital to life as it provides the mechanical power for locomotion, posture and breathing. Mobility is required for survival and represents one of the most essential and necessary forms of physical function across all species. Maximum skeletal muscle force generating capacity, strength, is a product of the cross-sectional area of the muscle and the capacity of the nervous system to fully activate the corresponding motor neurons (6).

Skeletal muscle's unique capacity to generate force and power is perhaps one of its most important functions. Studies that assessed changes in mass and strength in the same sample report a loss of strength 2–5 times faster than loss of mass. Loss of strength is a more consistent risk for disability and death than is loss of muscle mass (7). Then, whilst originally referred just to the loss of lean mass, it has also been used to refer to the loss of both strength and size. The United States National Institutes of Health sooner recognized this broader definition (8). Therefore, from the initial

definition of ‘age-related loss in skeletal muscle’, sarcopenia subsequently evolved to current operative definitions simultaneously capturing both quantitative (i.e., muscle mass) and qualitative (i.e., muscle strength and function) declines. For this, the term dynapenia (or ergopenia) has been proposed to refer to the functional compromise of the entire neuromuscular apparatus (9). Further on, due to the interactions of muscle with tendons, bone and neurons, the presence of clinically relevant muscle wasting due to any illness and at any age received the name of myopenia. Therefore, differently from the original gerontological approach of muscle loss of mass and function, presently, myopenia is a broadly clinically relevant degree of muscle wasting that is associated either with impaired functional capacity and/or with increased risk of morbidity or mortality.

In fact, sarcopenia may lead to frailty and, it has been suggested that sarcopenia should be considered a “geriatric syndrome” (10) under a suggested term of “muscle wasting”. This would bring together the concepts of muscle wasting, sarcopenia, frailty, and cachexia (11,12). Sarcopenia is one of the four main reasons for loss of muscle mass, the others being anorexia, dehydration, and cachexia. Cachexia is a well-defined nosocomial pattern known in advanced cancer, cardiac and other chronic-inflammatory diseases. However, the term sarcopenia is still prevalent, yet largely unknown among clinicians and researchers.

The cachexia syndrome involves anorexia, anemia, myofibrillar waste, decreased wound healing and hypoalbuminemia. It has pro-inflammatory cytokines and oxidative stress on its pathophysiological background. The sarcopenia found in cachexia syndrome, is an example showing that besides a generator of strength, muscle tissue is also an important organ performing protein storage, glucose regulation, hormone production and other cellular mechanisms (13).

2. THE METABOLIC IMPORTANCE OF MUSCLE MASS

In humans, skeletal muscle comprises approximately 40% of total body weight and though is a robust metabolic organ, which can store, utilize, and provide vast amounts of energy. The roles of skeletal muscle include a contribution to basal energy metabolism, serving as storage for important substrates such as amino acids and carbohydrates, the production of heat for the maintenance of core temperature, and the consumption of the majority of oxygen and fuel used during physical activity

and exercise (6). Skeletal muscle is the primary site of insulin mediated glucose disposal (~80%) and therefore it is the largest reservoir of glycogen in the human body (14). Skeletal muscle contains 50–75 % of all body proteins and therefore plays a central role in whole-body protein metabolism by serving as the principal reservoir for amino acids to maintain protein synthesis in vital tissues and organs in the absence of amino acid absorption from the gut and by providing hepatic gluconeogenic precursors (15). Proteins produced by skeletal muscle that are not released into the circulation, can work via autocrine or paracrine mechanisms, exerting their effects on signaling pathways (myokines) within the muscle itself (16).

3. IMPORTANCE OF MUSCLE MASS REDUCTION

The importance of muscle mass, strength, and metabolic function in the performance of exercise, as well as the activities of daily living (ADL), has never been questioned. Altered muscle metabolism plays a key role in the genesis, and therefore the prevention, of many common pathologic conditions and chronic disease. Skeletal muscle is a highly plastic tissue that remarkably adapts to diverse stimuli including exercise, injury and disuse. Of relevance to disease prevention and health maintenance, a reduced muscle mass impairs the body's ability to respond to stress and chronic illness (17).

Collectively, the consequences of skeletal muscle loss pose substantial socioeconomic burden. Hence, strategies to promote muscle health in life promise to have beneficial effects on physical function, metabolism, and resilience, and subsequently, the independence and quality of life of individuals (6).

Skeletal muscle is one of the most dynamic and plastic tissues of the human body. In general, muscle mass depends on the balance between protein synthesis and degradation and both processes are sensitive to factors such as nutritional status, hormonal balance, physical activity/exercise, and injury or disease, among others (18).

Skeletal muscle appears to bestow resilience to physical challenges, and the loss of muscle increases vulnerability to adverse outcomes following medical and surgical interventions. Collectively, the clinical consequences of skeletal muscle waste profoundly impact the health, independence, and quality of life of subjects and pose a significant burden on healthcare resources and health expenditures (6).

The maintenance of adequate muscle mass, strength, and metabolic function

has rarely, if ever, been targeted as a relevant endpoint of recommendations for dietary intake (15). Today, sarcopenia is a matter of immense public concern for aging prevention. Age-related sarcopenia is common and has huge personal and financial costs. It is estimated that a 10.5% reduction of the prevalence of sarcopenia could lead to a reduction of healthcare costs by 1.1 billion US dollars per year in the United States (19).

4. OPERATIONAL DEFINITIONS OF SARCOPENIA BASED ON METHODS

The most commonly used, low cost and accessible methods to assess SMI include dual energy X-ray absorptiometry (DXA), anthropometry and bioelectrical impedance analysis (BIA). Magnetic resonance imaging (MRI), computerized tomography (CT) and creatinine excretion are the most specific standards for assessing muscle mass or cross-sectional muscle area (20,21).

DXA uses low-radiation X-rays of two different photon energy levels that pass through the body and are identified by a photon detector that measures the amount of energy absorbed by soft tissue and bone at each pixel. This method measures both bone and soft tissue. Soft tissue is further subdivided into fat and lean, also called lean body mass (LBM) (22).

Based on studies showing that amount of appendicular SMI (ASM) could be estimated by using the bone-free and fat-free mass of the arms and legs assessed by DXA (23,24), ASM was the first approach to develop a definition of sarcopenia with DXA (25). Analogous to the body mass index (BMI), the ASM was divided by height squared ($ASM/height^2$) to adjust for the strong association between body height and ASM. According to this definition, individuals presenting an $ASM/height^2$ ratio between -1 and -2 standard deviations (SD) of the gender-specific mean value of young adults are categorized as having class I sarcopenia. Individuals with an $ASM/height^2$ ratio below -2 SD are categorized as having class II sarcopenia.

A second definition of Sarcopenia was developed by Janssen and colleagues (26) by measuring SMI (%; $total\ SMI\ (kg)/weight\ (kg) \times 100$) through BIA. Analogous to the osteoporosis definition, an index less than two SD from the sex-specific mean value of a young reference group was considered to indicate class II sarcopenia. An index within one to two SD from the young reference group was considered class I sarcopenia.

Although limited by the high cost and operational complexity the use of MRI and

CT in clinical trials, are considered the most accurate imaging methods to assess muscle mass, muscle cross-sectional area (CSA), and muscle quality as determined by muscle density and intramuscular fat infiltration. A smaller mid-thigh muscle area measured by CT was associated with poorer lower extremity performance in well-functioning older men and women (27).

Since thigh muscle CSA showed a strong association with body weight than with body height, thigh muscle CSA was corrected by body weight (CSA/weight), as a sarcopenic index of body weight burden thigh muscle mass (28). Sarcopenia was then defined as thigh muscle CSA/ weight within 1 SD value of the CSA/weight distribution in a young reference group for both men and women (29).

5. THE CONTEMPORARY DEFINITION OF SARCOPENIA SYNDROME

The recognition of sarcopenia as an important clinical syndrome has led to multidisciplinary efforts to identify, understand, prevent, and treat this condition (30–32). Several consensus-based definitions of sarcopenia have been proposed (10,33–36). Despite progress, there is not yet a universally accepted clinical definition; however, a unique International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD10), code for sarcopenia was assigned in 2016 (37,38). A global consensus on the use of the term sarcopenia has not yet been achieved (39). The more recent definition of sarcopenia accomplished its usual accompanied physical inactivity, decreased mobility, slow gait, and poor physical endurance (36).

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, the Sarcopenia Working Group) proposed the definition based on an algorithm based on the preliminary screening of low gait speed (threshold established at ≤ 0.8 ms⁻¹) and low handgrip strength (lowest quartile of sample distribution) (10).

6. THE PREVALENCE OF SARCOPENIA

The heterogeneity in sarcopenia definitions has made estimates of its prevalence in older adults vary widely, ranging from 0.5 to 13% (40). The European Working Group on Sarcopenia in Older People document proposed a diagnosis of sarcopenia to require “low muscle strength” accompanied by either “low muscle quantity or quality” or “low physical performance.” This group suggested that when low muscle strength is detected, probably indicate sarcopenia. The diagnosis is confirmed by the

presence of low muscle quantity or quality. And it is considered severe when low muscle strength, low muscle quantity/quality and low physical performance are all detected. (36).

The precise cut-points to define myopenia may be different in various diseases. Myopenia could be diagnosed when a certain degree of muscle wasting over time has occurred (for instance, at least 5% in 6–12 months) or when muscle mass is below a certain threshold level (for instance, the <5th centile of healthy 30-year-olds or a fat-free mass index <16 kg/m² for men and <15 kg/m² for women) (41).

In conclusion, a clinically more relevant approach to define sarcopenia should be based on cutoff points of muscle mass or muscle quality levels determined by expert consensus according to the risk for future health-related events, such as mortality, physical disability, or metabolic disorders.

7. TREATING SARCOPENIA

The prevalence and measurable impact of sarcopenia depends crucially on how sarcopenia is defined. A proper definition is the necessary base for clinical diagnosis and development of tailored treatment (12).

Therefore, the ultimate goal is to assess and measure sarcopenia, thereafter identify dietary and exercise strategies, lifestyle changes and treatments that can prevent or delay the onset of sarcopenia.

REFERENCES

1. Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sport Med Heal Sci*. 2019 Dec;1(1):3–10.
2. Geneva: World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor 2020. 2020;
3. Morley JE. Aspects of the medical history unique to older persons. *JAMA*. 1993;269(677):8.
4. Critchley M. The neurology of old age. *Lancet*. 1931 Jun;217(5625):1331–7.
5. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*. 1997 May 1;127(5):990S-991S.
6. Aversa Z, Zhang X, Fielding RA, Lanza I, LeBrasseur NK. The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone*. 2019 Oct;127:26–36.
7. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: update 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012 Dec;3(4):213–7.
8. National Institutes of Health. Exercise: A Guide from the National Institute on Aging. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services; 2004. 88 p.
9. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia != Dynapenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2008 Aug 1;63(8):829–34.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412–23.
11. Anker SD, Coats AJS, Morley JE, Rosano G, Bernabei R, von Haehling S, et al. Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Mar;5(1):1–3.
12. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20(1):1.
13. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: Critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev*. 2010 Oct;9(4):369–83.
14. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*. 1981 Dec 1;30(12):1000–7.
15. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):475–82.
16. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a

- secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug 3;8(8):457–65.
17. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. 2015 Mar 8;96(3):183–95.
18. Manda RM, Burini RC. Bases metabólicas da rabdomiólise e atrofia muscular. *Rev Bras Fisiol do Exerc*. 2010 Jun 10;9(2):124.
19. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jan;52(1):80–5.
20. Burini RC, Maestá N. The meaning of muscle mass for health, disease, and strenght exercises. In: *Handbook of Anthropometry*. 2012. p. 1747–59.
21. Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Sep;5(3):183–92.
22. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed? *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2016;2016:1–7.
23. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 1990 Aug 1;52(2):214–8.
24. Wang ZM, Visser M, Ma R, Baumgartner RN, Kotler D, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass: evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl Physiol*. 1996 Mar 1;80(3):824–31.
25. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755–63.
26. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889–96.
27. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg Muscle Mass and Composition in Relation to Lower Extremity Performance in Men and Women Aged 70 to 79: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):897–904.
28. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):327–32.
29. Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Feb 19;10(3):233–43.
30. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, et al. Tools in the

- Assessment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2013 Sep 11;93(3):201–10.
31. Reginster J-Y, Cooper C, Rizzoli R, Kanis JA, Appelboom G, Bautmans I, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Feb;28(1):47–58.
32. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Apr;9(2):269–78.
33. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Jul;12(6):403–9.
34. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 May;12(4):249–56.
35. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154–9.
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
37. Anker SD, Morley JE, Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Dec 17;7(5):512–4.
38. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the international conference on frailty and sarcopenia research task force. *J Frailty Aging.* 2017;1–7.
39. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011 Mar;2(1):1–3.
40. Dam T-T, Peters KW, Fragala M, Cawthon PM, Harris TB, McLean R, et al. An Evidence-Based Comparison of Operational Criteria for the Presence of Sarcopenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014 May 1;69(5):584–90.
41. Mitchell W, Atherton P, Williams J, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength: a Quantitative Review. *Front Physiol.* 2012;3:260.

Capítulo II:

Artigo Científico

RESUMO

Mansano BA, Burini RC. **Participação do estresse oxidativo na hipotrofia muscular de indivíduos ingressantes a um programa de mudança do estilo de vida: contribuição dietética.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

Introdução: A diminuição da massa muscular está relacionada com desfechos negativos de saúde. A hipotrofia do tecido pode ser resultante de diversos fatores, entre eles o estresse oxidativo visto a influência das elevadas concentrações de espécies reativas de oxigênio no estímulo de vias de dano celular. **Objetivo:** Investigar a hipotrofia muscular de adultos e idosos clinicamente selecionados para programa de mudança do estilo de vida e sua relação com fatores demográficos, socioeconômicos, de ingestão alimentar e padrão bioquímico de pró/antioxidante. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo e analítico de dados retrospectivos do ano de 2005 - 2019 de amostra populacional de 1171 ingressantes do programa “Mexa-se Pró Saúde” ao qual foram incluídos 347 indivíduos. O Índice de Massa Muscular (IMM) foi escolhido como variável primária e analisado em comparação com dados demográficos, socioeconômicos, antropométricos, ingestão alimentar e dados bioquímicos plasmáticos como covariáveis. A análise estatística foi feita para $p < 0,05$. **Resultados:** A amostra total teve predomínio de mulheres (79%), dos casados (68,6%), daqueles com ensino fundamental completo (42,7%), renda familiar menor que 5 salários mínimos (53,7%), autopercepção de saúde regular (56,6%) com 91,9% apresentando padrão dietético inadequado. O decil inferior do IMM (hipotrofia muscular) seguiu as características gerais da amostra. O IMM P10 apresentou menor ingestão de vitamina E e de hortaliças (nos homens). No plasma, IMM P10 apresentou concentrações menores de carotenoides (exceto licopeno), alfa-tocoferol e GSH e, maiores de MDA e GSSG. O GSH e retinol plasmáticos foram considerados fatores protetores independentes contra o IMM P10 feminino. Nos homens, apenas o GSH, mesmo assim, idade dependente. **Conclusão:** Indivíduos com baixa massa muscular foram caracterizados pelas maiores concentrações plasmáticas de indicadores pro-oxidantes e, menores dos antioxidantes, de influencia dietética. Com isso evidencia-se o potencial papel da nutrição na manutenção da massa muscular via intervenções com potencialização da defesa antioxidante.

Palavras-chave: atrofia muscular, sarcopenia, estresse oxidativo, antioxidantes, vitamina A, glutathiona.

ABSTRACT

Mansano BA, Burini RC. **Participation of oxidative stress in muscle atrophy in newcomers to a lifestyle change program: a dietary contribution.** Thesis (Master) - Botucatu Medical School, State University of São Paulo, Botucatu, 2022.

Introduction: The decrease in muscle mass is related to negative health outcomes. Tissue hypotrophy may result from several factors, including oxidative stress, as the influence of high concentrations of reactive oxygen species in stimulating cell damage pathways. **Objective:** To investigate muscle atrophy in adults and elderly clinically selected for a lifestyle change program and its relationship with demographic, socioeconomic, food intake and biochemical pro/antioxidant. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and analytical study of retrospective data from the year 2005 - 2019 of an adult population sample of 1171 subjects enrolled in the “Mexa-se Pró Saúde” program to which 347 individuals were included. The Muscle Mass Index (MMI) was chosen as the primary variable and analyzed against demographic, socioeconomic, anthropometric, food intake and plasma biochemical data as covariates. Statistical analysis was performed for $p < 0.05$. **Results:** The total sample was predominantly women (79%), married (68.6%), those with complete primary education (42.7%), family income less than 5 minimum wages (53.7%), self-perceived health regular (56.6%) with 91.9% presenting an inadequate dietary pattern. The lower decile of the IMM (muscle hypotrophy) followed the general characteristics of the sample. The IMM P10 had a lower intake of vitamin E and vegetables (in men). In plasma, IMM P10 had lower concentrations of carotenoids (except lycopene), alpha-tocopherol and GSH, and higher concentrations of MDA and GSSG. Plasma GSH and retinol were considered independent protective factors against female IMM P10. In men, only GSH, even so, age dependent. **Conclusion:** Individuals with low muscle mass were characterized by higher plasma concentrations of pro-oxidant indicators and lower antioxidants, of dietary influence. This highlights the potential role of nutrition in maintaining muscle mass via interventions that enhance the antioxidant defense.

Key-words: Muscular Atrophy, Sarcopenia, Oxidative Stress, Antioxidants, Vitamin A, Glutathione.

1. INTRODUÇÃO

Perfazendo cerca de 40% do peso corporal adulto, o músculo esquelético é o maior órgão do corpo, sendo vital para a mobilidade, postura, força e equilíbrio, permitindo não somente a realização de exercícios, como principalmente a autonomia para as atividades de vida diária. Adicionalmente, o músculo é identificado como órgão metabólico relacionado a importantes homeostases, como a energética e proteica, mediante remoção de glicose e ácidos graxos da circulação. Pelo seu tamanho e quantidade de proteína, apresenta ação tamponante, fornecendo amino ácidos aos tecidos em situações de privação alimentar (1,2).

Nos últimos tempos tem crescido o conceito de seu papel como órgão endócrino, estabelecendo conexões da massa muscular com os demais órgãos do corpo mediante sinalizadores bioquímicos liberados em repouso (miocinas) ou pela contração muscular (exercinas) (1).

A manutenção da massa muscular esquelética depende do equilíbrio de fatores anabólicos e catabólicos, influenciados por moduladores como a inatividade física, alterações hormonais, resistência à insulina, suscetibilidade genética e deficiências nutricionais (3–6).

O pico de massa e força muscular é alcançado por volta dos 25 anos de idade, iniciando a perda mais acelerada após os 40 anos. A perda da massa muscular tem obedecido a várias definições como sarcopenia, miopenia, sarco-ergopenia, atrofia muscular. Clinicamente, merece destaque que a diminuição de massa magra está associada à fraqueza muscular, com prejuízo da função física, muito ligadas à morbidade e mortalidade (7,8).

A massa muscular esquelética é regulada pelo processo dinâmico de síntese e degradação proteica. A proteólise muscular envolve predominantemente a via ATP-ubiquitina-proteassoma, cooperativamente aos sistemas proteolíticos musculares das calpaínas e das caspases. Esses três sistemas tem o estresse oxidativo como o principal promotor, desencadeada tanto pela disfunção mitocondrial quanto pela apoptose celular (9,10).

Sendo o maior consumidor de oxigênio no corpo, pelas suas elevadas necessidades oxidativas, a produção de ROS no musculo esquelético é inevitável (11). O desequilíbrio entre a produção fisiológica de radicais livres e a capacidade

das células de eliminá-los promove o estado de oxidação, denominado estresse oxidativo (12,13). Para neutraliza-lo, as células dispõem de sistemas antioxidantes integrados importantes no retardo ou prevenção da oxidação de biomoléculas. Esse sistema inclui antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, tioredoxina, peroxirredoxina e glutathione transferase) e não enzimáticos (vitamina A, C, E, carotenoides, glutathione) (12).

A revisão da literatura mostra a dieta como possível fator contribuinte na etiologia da sarcopenia. Entre os constituintes dietéticos, os nutrientes antioxidantes foram considerados como os possíveis mediadores da sarcopenia, pelo seu papel no estresse oxidativo (14,15). Assim, foram identificadas associações da redução da força muscular com as baixas concentrações plasmáticas e/ou ingestão de vitaminas e carotenoides (16–22).

No geral, ainda são poucos os estudos associando constituintes dietéticos antioxidantes e pro-oxidantes em indivíduos com baixa massa muscular. Espera-se que os indivíduos de baixa massa muscular apresentem inadequação alimentar, característica não apenas de deficiência proteica e energética, mas também, de compostos com propriedades antioxidantes, com repercussões sanguíneas. Consequentemente, o estado de predomínio pró oxidante poderia responder pelo maior catabolismo proteico e hipotrofia muscular.

2. OBJETIVO

Investigar a hipotrofia muscular de adultos e idosos clinicamente selecionados para programa de mudança do estilo de vida e sua relação com fatores demográficos, socioeconômicos, composição corporal, ingestão alimentar e padrão bioquímico pró/antioxidante.

3. METODOLOGIA

3.1. Seleção amostral e desenho do estudo

O estudo tem caráter transversal, descritivo e analítico de dados retrospectivos de amostra populacional adulta de ingressantes no programa para Mudança do Estilo de Vida (MEV) “Mexa-se Pró Saúde” composta por 1171 indivíduos, 949 do

sexo feminino e 222 do sexo masculino, no período de 2005 a 2019.

O "Mexa-Se Pró-Saúde" integra a prática regular supervisionada de exercício físico e o aconselhamento nutricional. Os participantes do "Mexa-Se Pró-Saúde" são adultos (acima de 35 anos), de ambos os sexos, residentes da zona urbana de Botucatu (SP). O programa "Mexa-se Pró Saúde" foi conduzido e executado, desde 1991, pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri), vinculado ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). A procura ao MEV foi espontânea ou por recomendação médica com intuito de prevenção de doenças crônicas ou simplesmente mudança do estilo de vida.

O ingresso ao MEV levou em consideração, como critério de exclusão, o relato de intercorrências clínicas ou motoras que impediriam a prática regular de exercício físico. Uma vez triados clinicamente para ingresso, os participantes passaram por equipe multiprofissional para as seguintes avaliações: anamnese clínica, antropometria, qualidade dietética e ingestão alimentar, atividade e aptidão física e coleta de sangue em jejum para execução de exames laboratoriais. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Faculdade de Medicina de Botucatu (nº4.340.303/35969320.2.0000.5411).

No presente estudo, foram incluídos 347 indivíduos (279 do sexo feminino e 75 do sexo masculino) que atenderam aos critérios de inclusão do MEV e que se enquadraram no percentil $p \leq 10$, p_{45-55} , $p \geq 90$ do Índice de Massa Muscular (IMM) (Figura 1). Para as análises sanguíneas, foram excluídos aqueles que não possuíam dados.

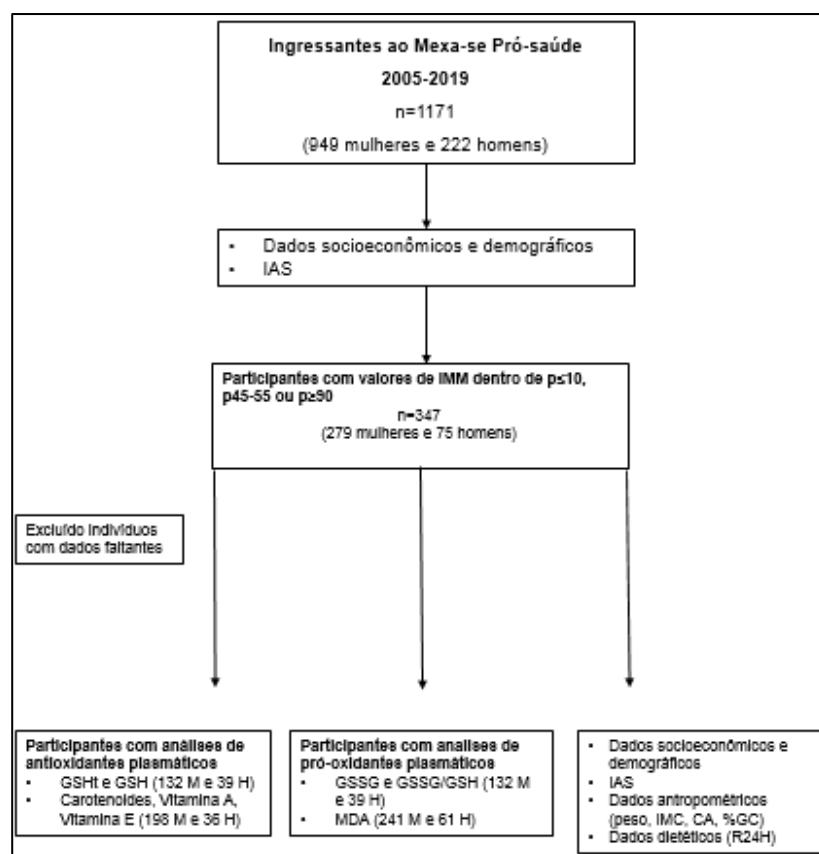


Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.

3.2. Avaliação Clínica e dados socioeconômico e demográfico

Os participantes foram submetidas à avaliação médica, na qual foi obtido dados a respeito de histórico pessoal e familiar para doenças crônicas não-transmissíveis, bem como uso de medicamentos e possíveis limitações osteo-articulares para a prática regular de exercício físico por meio do Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q) (23). E, o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ versão 8 - forma longa) foi aplicado para obtenção dos dados socioeconômicos e demográficos (24,25).

3.3. Avaliação Antropométrica

O peso corporal (kg) foi mensurado por balança digital tipo plataforma (Filizola®, Brasil), com graduação de 100 gramas, capacidade de 150kg e precisão de 0,1kg. A

estatura (m) foi medida em estadiômetro portátil (SECA®) com precisão de 0,1cm. Posteriormente, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) por meio do quociente peso(kg)/estatura²(m²) (26).

A circunferência abdominal (CA) foi obtida com auxílio de fita métrica inelástica de 2m de extensão e precisão de 0,1cm. A medida foi feita no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (27–29).

A composição corporal foi determinada por impedância bioelétrica (BIA) (Biodinâmics®, modelo 450, USA). Para realização do teste, os indivíduos foram instruídos a ingerir 1,5 a 2 litros de água no dia anterior, não realizar exercício físico nas 24 horas precedentes ao teste, não ingerir alimentos cafeinados e bebida alcoólica nas 12h precedentes ao teste e estarem em jejum de no mínimo 4 horas. Obtido o valor da resistência (ohm), calculou-se o percentual de massa muscular (30):

$$MM \text{ (kg)} = [(altura^2 / resistência \text{ (ohms)}) \times 0,401] + (0 \times 3,825) + (idade \text{ (anos)} \times -0,071) + 5,102$$

Obtido o resultado da massa muscular (kg), foi calculado o Índice de Massa Muscular (IMM) pela equação (31):

$$IMM \text{ ((kg/m}^2\text{)} = MM \text{ (kg)}/estatura \text{ (m)}^2$$

A partir desse resultado, os indivíduos foram divididos de acordo com o decil do IMM e classificados como hipotróficos quando $\leq p10$.

3.4. Avaliação da Ingestão Alimentar

A ingestão alimentar foi avaliada por anamnese nutricional utilizando como ferramenta o Recordatório de 24 horas (32). Os recordatórios foram analisados e documentados por profissionais qualificados e a quantidade de alimentos foi convertida em gramas e mililitros com o auxílio da tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras (33). Os registros foram analisados e calculados pelo programa de análise nutricional *Nutwin* (*Nutwin®*, *Support Program for Nutrition*, ver 1.5, UNIFESP, 2002).

A qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Alimentação Saudável (IAS) adaptado com base na Pirâmide Alimentar Brasileira (34,35). Os dados da ingestão alimentar foram convertidos em porções de acordo com o conteúdo energético e grupo alimentar e avaliados para o Índice de Alimentação Saudável adaptado (35). O IAS foi considerado como inadequado quando abaixo de 100 pontos.

3.5. Avaliação Bioquímica

As amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa padrão à vácuo na sala de coleta do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) por profissional qualificado. Os participantes foram orientados a comparecerem no dia da coleta em jejum de 8 horas, a não realizarem exercícios físicos vigorosos nas últimas 24 horas e não ingerirem álcool 72 horas antes da coleta. Foram utilizados tubos secos (VACUETTE®) (sem anticoagulante) para obtenção de soro e tubos contendo etileno diamino tetra acetato de potássio (K3EDTA) como anticoagulante, para obtenção do plasma e sangue total, todos encobertos por papel alumínio, devido à foto sensibilidade de alguns indicadores bioquímicos a serem dosados. Após centrifugação de 10 minutos a 4000 rpm, as amostras de soro e plasma foram separadas e armazenadas a freezer -80°C (36).

3.6. Estresse oxidativo

A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC – High Performance Liquid Chromatography, LC10A® System, Shimadzu, Japão) foi utilizada para medir as concentrações plasmáticas de glutathiona total (GSht) e glutathiona oxidada (GSSG), expressas em $\mu\text{mol} / \text{L}$ (37). A concentração de GSSG foi usada como um agente pró-oxidante enquanto que a de GSht e o cálculo subsequente de glutathiona reduzida ($\text{GSH} = \text{GSht} - \text{GSSG}$) foram representativos antioxidantes. O estado pró-oxidante foi obtido a partir da proporção $\text{GSSG}:\text{GSH}$ (38).

O malondialdeído plasmático (MDA), expresso em $\mu\text{mol} / \text{L}$, foi determinado por cromatografia líquida de alto desempenho como agente pró-oxidante (HPLC, System LC10A®, Shimadzu, Japão) (39,40).

O β -caroteno, β -criptoxantina, luteína, licopeno, retinol e α -tocoferol, expressos em $\mu\text{g}/\text{dL}$, foram mensurados a partir de amostras séricas por cromatografia líquida

de alto desempenho (HPLC, Waters 2475, Waters Alliance, Milford, MA, EUA) (41). O critério de classificação dos indicadores pro e antioxidantes foi a estratificação em quartis das concentrações de cada biomarcador da população total do estudo.

3.7. Análise Estatística

Mediante os dados obtidos, foi realizada análise descritiva geral com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequência e percentual para as variáveis categorizadas. Entretanto, afim de avaliar a hipotrofia muscular, o valor de IMM foi categorizado para P10, P45-55 e P90 e estratificados por sexo.

As médias das variáveis quantitativas foram comparadas para os grupos de IMM estratificado por sexo utilizando ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey em caso de distribuição simétrica. Caso a distribuição fosse assimétrica, as comparações de médias foram feitas utilizando ajuste em distribuição gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald. As associações das variáveis categorizadas para grupo foram avaliadas utilizando o teste qui-quadrado.

Considerando a variável binária categorizando valores acima e abaixo de P10 para o IMM, foi ajustado um modelo de regressão logística para as variáveis de estresse oxidativo como explanatórias, estratificando por sexo. O método utilizado para o ajuste foi o de seleção de variáveis stepwise.

Em todas as análises foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS para Windows, v.9.4.

4. RESULTADOS

A amostra apresentou semelhança entre as frequências de indivíduos das faixas etárias abaixo e acima de 60 anos, predomínio das mulheres (79%), dos casados (68,6%), daqueles com ensino fundamental completo (42,7%) e com renda familiar menor que 5 salários mínimos (83,7%). A autopercepção de saúde mostrou predominância do estado regular (56,6%). No entanto, 91,9% apresentaram padrão alimentar inadequado (< 100 pontos). Os valores dos decis do IMM, de acordo com o sexo, dessa população, estão representados no Apêndice 1.

A Tabela 2 representa a caracterização demográfica, socioeconômica e de qualidade alimentar de homens e mulheres estratificados de acordo com a massa muscular.

O índice de massa muscular inferior foi característico de indivíduos maiores de 60 anos, casados, com fundamental completo, renda inferior a 5 salários mínimos, autoavaliando seu estado de saúde como regular e qualidade alimentar inadequada tanto em mulheres quanto em homens. A caracterização antropométrica está representada no Apêndice 2.

A caracterização dietética apresentada na Tabela 3 mostra, quando comparado $p \leq 10$ com p_{45-55} , a maior ingestão de proteína por quilo de peso corporal das mulheres enquanto que os homens possuíam menor ingestão energética, de hortaliças e vitamina E.

Na comparação com o $p \geq 90$, as mulheres hipotróficas apresentaram menor consumo energético e de vitamina E e maior ingestão de proteína por quilo de peso corporal. Nos homens, observou-se a menor ingestão energética, de hortaliças e vitamina E.

As variáveis plasmáticas que denotam os estados pró e antioxidantes estão representadas na Tabela 4 e suas classificações em quartis no Apêndice 3.

Comparado ao p_{45-55} do IMM, o MDA mais alto foi o único marcador pró-oxidante encontrado em IMM $p \leq 10$, e foi significativo apenas em homens (Tabela 4).

Entre os marcadores antioxidantes plasmáticos, ambos os sexos apresentaram menores concentrações de GSH e GSH total. Por outro lado, apenas as mulheres apresentaram menores concentrações de beta-caroteno, beta-criptoxantina, luteína, retinol e alfa-tocoferol (Tabela 4).

No geral, comparado ao IMM $p \geq 90$, em ambos os sexos, o grupo de IMM $p \leq 10$ foi caracterizado por concentrações menores de antioxidantes e maiores de pró-oxidantes (Tabela 4 e Apêndice 4).

Na análise de regressão logística representada na Tabela 5, foi observado que as elevadas concentrações de glutathione reduzida apresentaram efeito protetor para evitar a hipotrofia muscular em mulheres independentemente da idade. O mesmo foi observado para homens, no entanto, quando ajustado para idade, perdeu seu efeito. Adicionalmente, as elevadas concentrações de retinol mostraram efeito protetor para evitar a hipotrofia muscular em mulheres independentemente da idade.

Tabela 1. Caracterização socioeconômica, demográfica, de qualidade alimentar dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Parâmetros	n=1171
	Mediana (mínimo-máximo)
Idade(anos)	54,0(35,0-85,0)
Parâmetros	n (%)
< 60 anos	571(48,8)
≥ 60 anos	600(51,2)
Gênero	
Mulheres	925(79,0)
Homens	246(21,0)
Estado Civil	
Casado	803(68,6)
Não-casado	368(31,4)
Escolaridade	
Fundamental Incompleto	277(23,6)
Fundamental Completo	500(42,7)
Ensino Médio Completo	255(21,8)
Ensino Superior Completo	139(11,9)
Renda (SM)	
< 5 SM	980(83,7)
> 5 SM	191(16,3)
Estado de Saúde	
Ruim	244(20,9)
Regular	662(56,6)
Bom	265(22,6)
IAS-ad	
Alterado	972(91,9)
Normal	86(8,1)

Idade expressa em mediana (mínimo-máximo). As demais variáveis expressas em quantidade (porcentagem).

n: número de indivíduos; SM: salário mínimo, IAS-ad: índice de alimentação saudável adaptado.

Tabela 1. Caracterização socioeconômica, demográfica e de qualidade alimentar de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos (p45-55 e $\geq p90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde.

Parâmetros	Mulher				Homem			
	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p
	$\leq p10$	p45-55	$\geq p90$		$\leq p10$	p45-55	$\geq p90$	
	6,5 kg/m ²	7,6-7,8 kg/m ²	9,2 kg/m ²		8,6 kg/m ²	10-10,3 kg/m ²	12,4 kg/m ²	
	n=91	n=95	n=93		n=24	n=26	n=25	
Idade								
< 60 anos	35 (38,5)	46 (48,4)	57 (61,3)	0,008	7 (29,2)	14 (53,8)	13 (52,5)	0,15
$\geq$ 60 anos	56 (61,5)	49 (51,6)	36 (38,7)		17 (70,8)	12(46,2)	12 (47,5)	
Estado Civil								
Casado	57 (62,6)	70 (73,7)	64 (68,8)	0,27	17(70,8)	16 (61,5)	18 (72)	0,68
Não casado	34 (37,4)	25 (26,3)	29 (31,2)		7(29,2)	10 (38,5)	7(28)	
Escolaridade								
Fundamental Incompleto	22 (24,2)	21 (22,1)	19 (20,4)	0,76	7(29,2)	8 (30,8)	6 (24)	0,91
Fundamental Completo	45 (49,4)	44 (46,3)	41 (44,1)		9 (37,5)	7(26,9)	11(44)	
Médio Completo	17 (18,7)	21(22,1)	19(20,4)		5 (20,8)	8 (30,8)	5(20)	
Superior Completo	7 (7,7)	9 (9,5)	14 (15,1)		3 (12,5)	3(11,5)	3(12)	
Renda (SM)								
< 5 SM	80 (87,9)	82 (86,3)	77(82,8)	0,60	18(75)	22 (84,6)	19 (76)	0,65
$\geq$ 5 SM	11 (12,1)	13 (13,7)	16 (17,2)		6(25)	4 (15,4)	6 (24)	
Estado de Saúde								
Ruim	26 (28,6)	17(17,9)	32 (34,4)	0,07	4 (16,7)	5(19,2)	6(24)	0,44
Regular	45 (49,4)	61 (64,2)	48 (51,6)		15 (62,5)	10(38,5)	11(44)	
Bom	20 (22)	17 (17,9)	13 (14)		5(20,8)	11(42,3)	8 (32)	
IAS-ad								
Alterado	87(97,7)	73(90,1)	87(94,6)	0,10	24(100)	19 (76)	24(96)	0,008
Normal	2(2,3)	8(9,9)	5 (5,4)		0(0)	6(24)	1(4)	

n: número de indivíduos; SM: salário mínimo; IAS-ad: índice de alimentação saudável adaptado; kg: quilograma; m: metro. $p < 0,05$.

Tabela 2. Caracterização dietética de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $\geq p90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Parâmetros	Mulher				Homem			
	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p
	$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$		$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$	
	6,5 kg/m ²	7,6-7,8 kg/m ²	9,2 kg/m ²		8,6 kg/m ²	10-10,3 kg/m ²	12,4 kg/m ²	
	n=91	n=95	n=93		n=24	n=26	n=25	
VCT (kcal)	1403±393 ^a	1420±479 ^a	1566 ±612 ^b	0,049	1510±557 ^a	2043 ±868 ^b	1903,8±786,8 ^b	0,02
CHO (%)	51,2± 9,6	53,1± 8,3	51,6± 9,2	0,37	52,0±10,2	53,1±11,9	53,1±6,8	0,92
Fibras (g)	16±8,6	15,7±8,7	16,31±10,68	0,95	15,8±9,2	17,0±6,9	15,1±5,8	0,66
PTN (%)	18,2±6,1	17,7±4,9	18,0±6,9	0,82	17,8±5,0	19,6±6,6	20,3±6,6	0,31
PTN/Peso (g/kg)	1,0±0,5 ^a	0,9±0,4 ^b	0,7±0,3 ^c	<0,0001	0,9±0,5 ^{ab}	1,1±0,3 ^a	0,8±0,3 ^b	0,02
LIP (%)	29,9±7,4	29,0±8,1	30,8±9,7	0,40	29,2±9,3	28,9±8,6	29,9±9,1	0,92
Frutas (g)	171,1±201,8	206,9±223,8	186,7±203,4	0,80	127,8±215,8	157±154,3	180,9±211,4	0,86
Hortaliças (g)	103±88,7	124,2±115,1	124,8±118,4	0,18	71,5±58,1 ^a	127,1±149,2 ^b	110,4±92,4 ^b	0,003
Vitamina A (mcg)	824,3±1328,2	826,2±1490,2	1192,5±3086,2	0,08	367,9±294,3	661,1±1100,2	673,2±802,7	0,19
Vitamina E (mg)	4,7±2,6 ^a	4,9±2,4 ^a	21,5±139,4 ^b	<0.0001	4,0±2,2 ^a	7,3±3,9 ^b	6,6±4,0 ^b	0,005

n: número de indivíduos; VCT: valor calórico total; CHO: carboidratos; PTN: proteínas; LIP: lipídeos; kcal: quilocalorias; g: grama; mcg: micrograma; mg: miligrama; kg: quilograma; m: metro. Médias seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%. $p < 0,05$.

Tabela 3. Caracterização bioquímica de marcadores séricos das concentrações de pró e antioxidantes de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $\geq p90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Parâmetros	Mulher				Homem			
	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p
	$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$		$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$	
	6,5 kg/m ²	7,6-7,8 kg/m ²	9,2 kg/m ²		8,6 kg/m ²	10-10,3 kg/m ²	12,4 kg/m ²	
	n=91	n=95	n=93		n=24	n=26	n=25	
MDA (μmol/L)	0,74 ± 0,2 ^a	0,67 ± 0,37 ^{ab}	0,6 ± 0,2 ^b	0,0009	0,85±0,16 ^a	0,66±0,29 ^b	0,49±0,21 ^c	<0,0001
Glutaciona oxidada (GSSG) (μmol/L)	0,74± 0,2 ^a	0,77 ± 0,29 ^a	0,55 ± 0,15 ^b	<0,0001	0,93±0,21 ^a	0,59±0,23 ^a	0,53±0,14 ^b	<0,0001
Glutaciona reduzida (GSH) (μmol/L)	5,83 ±0,92 ^a	6,54 ±1,6 ^b	8,07±1,24 ^c	<0,0001	4,97±0,63 ^a	7,22±1,5 ^b	8,97±1,23 ^c	<0,0001
GSSG/GSH	0,13 ± 0,05 ^a	0,13± 0,08 ^a	0,07± 0,03 ^b	<0,0001	0,19±0,08 ^a	0,09±0,06 ^a	0,06±0,03 ^b	<0,0001
Glutaciona Total (GSht) (μmol/L)	6,57 ± 0,88 ^a	7,3 ± 1,43 ^b	8,63 ± 1,12 ^c	<0,0001	5,9±0,46 ^a	7,82±1,38 ^b	9,5±1,11 ^c	<0,0001
β-caroteno (μg/dL)	113,08± 48,15 ^a	173,28±94,16 ^b	203,66±65,61 ^b	<0,0001	92,28±43,28 ^a	145,31±85,26 ^{ab}	173,1±83,83 ^b	0,0094
β-criptoxantina (μg/dL)	94,43± 49,57 ^a	149,01±85,63 ^b	165,59±70,45 ^b	<0,0001	38,77±20,11 ^a	107,02±31,69 ^{ab}	166,41±143,32 ^b	0,0046
Luteína (μg/dL)	69,29± 52,41 ^a	109,04±70 ^b	114,51±54,87 ^b	<0,0001	30,47±11 ^a	81,7±66,24 ^{ab}	107±56,46 ^b	0,0001
Licopeno (μg/dL)	67,65± 40,28	55,35±30,1	80,34±57,56	0,543	82,72±59,54	43,1±32,35	84,99±65,55	0,4535
Retinol (μg/dL)	121,08± 56,11 ^a	201,75±81,34 ^b	211,27±73,77 ^b	<0,0001	135,43±52,6 ^a	190,64±91,75 ^{ab}	221,25±64,58 ^b	0,0021
α-tocoferol (μg/dL)	1888,36± 698,17 ^a	2852,14±1346,56 ^b	3717,43±1150,21 ^c	<0,0001	1429,12±501,82 ^a	2030,91±1567,58 ^{ab}	2972,95±1286,24 ^b	0,0011

n: número de indivíduos; MDA: malondialdeído. kg: quilograma. m: metro; μmol: micromol; μg: micrograma; L: litro; dL: decilitro. médias seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%. $p < 0,05$.

Tabela 4. Análise de regressão logística para variáveis influenciadoras na hipotrofia muscular de ingressantes do "Mexa-Se".

Parâmetros	Modelo 1				Modelo 2			
	Mulher		Homem		Mulher		Homem	
	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
Glutationa reduzida ($\mu\text{mol/L}$)	0,282	0,142- 0,56	0,123	0,029-0,516	0,28	0,136-0,574	0,04	0,001-1,381
Retinol ($\mu\text{g/dL}$)	0,981	0,969-0,993			0,981	0,969-0,993		
α-tocoferol ($\mu\text{g/dL}$)	0,999	0,998-1			0,999	0,998-1		

Modelo 1: sem ajuste

Modelo 2: Ajustado para idade

$p < 0,05$

5. DISCUSSÃO

Em modelo analítico descritivo com amostra populacional constituída de adultos e idosos residentes da cidade de Botucatu, selecionados por livre demanda, para programa de modificação do estilo de vida (“Mexa-se Pró Saúde”) foram estudados os fatores demográficos, socioeconômicos e comportamentais, particularmente os dietéticos de conotação antioxidante, determinantes da hipotrofia muscular esquelética. De maneira geral, foi demonstrado uma associação da baixa massa muscular com fatores nutricionais, menor concentração plasmática de antioxidantes e maior de pró oxidantes.

A hipotrofia muscular foi definida como sendo abaixo do P10 do IMM da amostra. Com isso excluiu-se a necessidade de outro padrão populacional para comparações. Adicionalmente foi utilizado o IMM calculado a partir da BIA excluindo-se comparações com o DEXA. Assim, com a literatura disponível para a BIA, os valores de corte para a definição de baixa massa muscular são de 5,5 kg de massa muscular/m² para mulheres e 7,0 kg de massa muscular/m² para homens(42). Em nossa amostra, tanto mulheres quanto homens apresentaram valores maiores para a classificação considerada como baixa massa (hipotrofia) muscular, com IMM de 6,5 e 8,6 kg/m², respectivamente.

No presente trabalho a hipotrofia muscular foi característica de indivíduos mais velhos. A diminuição da massa e força muscular é um processo natural no envelhecimento e pode ser acelerada pela inatividade física e inadequação alimentar (43).

O catabolismo proteico muscular tem como principal desencadeador o estresse oxidativo, conseqüentemente, os vegetais e frutas, como principais fontes de antioxidantes, são prováveis influenciadores ambientais da atrofia muscular e/ou condições associadas a ela (11,44). No estudo de coorte de Hertfordshire, o maior consumo de frutas foi associado a maior força de preensão em homens mais velhos, e maior consumo de vegetais e frutas foi associado a maior força de preensão em mulheres mais velhas (45). Alguns estudos relataram associação positiva da força muscular com os carotenoides (16,17), como o caso da ingestão dietética de β -caroteno ser positivamente associada à força de extensão do joelho, em idosos italianos, no estudo Invecchiare in Chianti (16). Em contrapartida, os

baixos níveis de carotenoides no plasma, como marcador de má ingestão de frutas e vegetais corados, foram positivamente associados ao declínio na força do músculo esquelético (17). Apesar dos estudos correlacionarem a ingestão e concentração plasmática desses nutrientes à força, sabe-se que existe correlação direta entre força e massa muscular (46). Em nosso estudo, a baixa massa muscular foi característica de homens e mulheres com menores concentrações de carotenoides, exceto para o licopeno.

Até o momento, a maioria dos estudos que investigaram o papel potencial da vitamina E na saúde muscular se concentraram na função e força muscular e verificaram que a maior ingestão e concentração de vitamina E estava associada a maiores medidas de força e testes de desempenho físico (18,21,22,45,47). Dois estudos transversais identificaram que mulheres com menor massa muscular ingeriam menor quantidade de vitamina E (21,22). Nosso estudo mostrou que os participantes com baixa massa muscular diferiram na ingestão e concentração plasmática de vitamina E em comparação aos demais grupos, porém, sem associação com o índice de massa muscular.

Apesar dos participantes do nosso estudo não apresentarem diferença na ingestão de vitamina A, houve diferença na concentração plasmática e, associação positiva desta contra a hipotrofia muscular de mulheres. Em acordo, Khanal (22) não encontrou diferença na ingestão de vitamina A entre indivíduos com baixa ou alta massa muscular. Ainda, o estudo de Welch (21) não mostrou relação entre a ingestão de retinol e o índice de massa muscular em mulheres de 18-79 anos. Porém, outro estudo, em humanos, encontrou uma maior ingestão de retinol significativamente relacionada à perda de massa magra apendicular (48).

A glutathione (L-gama-glutamyl-L-cisteinylglycine) é o principal componente hidrossolúvel envolvido na defesa celular antioxidante (49,50). Portanto, a redução do GSH circulante constitui indicativo de diminuição dos sistemas antioxidantes de vários tecidos (51). Concentrações alteradas de GSH foram associadas com inúmeras condições e patologias, como neurodegeneração, câncer e inflamação (52–54). Intracelularmente, GSH está presente em equilíbrio dinâmico com sua forma oxidada (GSSG)(55).

Está estabelecido que o estresse oxidativo leva à formação de moléculas que podem ser utilizadas como marcadores de lesão, como o malondialdeído (MDA),

que é produto da peroxidação lipídica (56). Nesse sentido, o aumento de GSSG / GSH circulante assim como o do MDA são indicativos do estado pro-oxidante (51,57). O estudo de Bellanti (58) relatou níveis circulantes de GSSG / GSH aumentados, bem como MDA em pacientes sarcopênicos em relação a pacientes não sarcopênicos.

Em nosso caso, o grupo hipotrófico muscular apresentou maiores concentrações de MDA e GSSG juntamente com menores níveis plasmáticos de GSH em ambos os sexos. Küçükdiler (59) mostrou concentrações plasmática de XO (enzima indicativa do estado pro oxidante) significativamente maior enquanto que a GSHPx (enzima indicativa do estado anti oxidante) plasmática foi significativamente menor em indivíduos diabéticos sarcopênicos em comparação aos controles.

O dado de destaque no presente trabalho foi a maior concentração plasmática de GSH e retinol, nas mulheres, como fator protetor independente para a hipotrofia muscular, e evidencia de carência dietética de antioxidantes, neste processo.

As limitações do estudo se prenderam a não aleatorização da amostra, a quantificação do consumo alimentar restrita ao questionário de 24 horas e a falta de dados sobre a ingestão de suplementos vitamínicos e/ou antioxidantes.

6. CONCLUSÃO

Os indivíduos com baixa massa muscular foram caracterizados pela menor concentração plasmática de indicadores antioxidantes e maior de pró-oxidantes, demonstrando o potencial papel da nutrição na manutenção da massa muscular. Entretanto, estudos longitudinais são necessários para a indicação de dietas específicas, particularmente na composição de nutrientes com propriedades antioxidantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):789–96.
2. Shiozu H, Higashijima M, Koga T. Association of sarcopenia with swallowing problems, related to nutrition and activities of daily living of elderly individuals. *J Phys Ther Sci*. 2015 Feb;27(2):393–6.
3. Chapman IM. The anorexia of aging. *Clin Geriatr Med*. 2007 Nov;23(4):735–56, v.
4. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1772–4.
5. Morley JE. Hormones and the Aging Process. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Jul;51(7s):S333–7.
6. Welle S, Brooks AI, Delehanty JM, Needler N, Thornton CA. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiol Genomics*. 2003 Jul 7;14(2):149–59.
7. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Fusco D, Sisto A, et al. Age-Related Variations of Muscle Mass, Strength, and Physical Performance in Community-Dwellers: Results From the Milan EXPO Survey. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):88.e17-88.e24.
8. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging [Internet]*. 2008;12(7):427–32.
9. Manda RM, Burini RC. Bases metabólicas da rabdomiólise e atrofia muscular. *Rev Bras Fisiol do Exerc*. 2010 Jun 10;9(2):124.
10. Baumann CW, Kwak D, Liu HM, Thompson L V. Age-induced oxidative stress: how does it influence skeletal muscle quantity and quality? *J Appl Physiol [Internet]*. 2016;121(5):1047–52.
11. Doria E, Buonocore D, Focarelli A, Marzatico F. Relationship between human aging muscle and oxidative system pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:830257.
12. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012 Jan;5(1):9–19.

13. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J Muscle Res Cell Motil.* 2015 Dec;36(6):377–93.
14. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients.* 2020 Jun 11;12(6).
15. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr.* 2011 Sep;161(17–18):409–15.
16. Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx BWJH, Williams GR, et al. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr.* 2004 Feb;79(2):289–94.
17. Lauretani F, Semba RD, Bandinelli S, Dayhoff-Brannigan M, Giacomini V, Corsi AM, et al. Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Apr;63(4):376–83.
18. Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, Moncrief DT, Ricks MO, Fried LP. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res.* 2003 Dec;15(6):482–7.
19. Alipanah N, Varadhan R, Sun K, Ferrucci L, Fried LP, Semba RD. Low serum carotenoids are associated with a decline in walking speed in older women. *J Nutr Health Aging.* 2009 Mar;13(3):170–5.
20. Lewis LN, Hayhoe RPG, Mulligan AA, Luben RN, Khaw K-T, Welch AA. Lower Dietary and Circulating Vitamin C in Middle- and Older-Aged Men and Women Are Associated with Lower Estimated Skeletal Muscle Mass. *J Nutr.* 2020 Oct 12;150(10):2789–98.
21. Welch AA, Jennings A, Kelaiditi E, Skinner J, Steves CJ. Cross-Sectional Associations Between Dietary Antioxidant Vitamins C, E and Carotenoid Intakes and Sarcopenic Indices in Women Aged 18-79 Years. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(4):331–42.
22. Khanal P, He L, Degens H, Stebbings GK, Onambele-Pearson GL, Williams AG, et al. Dietary Protein Requirement Threshold and Micronutrients Profile in Healthy Older Women Based on Relative Skeletal Muscle Mass. *Nutrients.* 2021 Sep 1;13(9).
23. Luz LG de O, Farinatti P de TV. Questionário de Prontoidão para Atividade Física (PAR-Q). *Rev Bras Fisiol do Exerc.* 2009 Jan 5;4(1):43.
24. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al.

- International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sport Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381–95.
25. Fan M, Lyu J, He P. Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms. 2005. Disponível em: www.ipaq.ki.se
26. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. 2003. 149 p.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
28. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal. Manole, editor. São Paulo; 2000.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143–421.
30. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):465–71.
31. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 15;147(8):755–63.
32. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Jul;53(5):617–24.
33. Pinheiro, Ana Beatriz Vieira; Lacerda, Elisa Maria de Aquino; Benzecry, Esther Haim; Gomes, Maria Conceição da S; Costa VM da. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5ª. São Paulo: Atheneu; 2005. 131 p.
34. Philippi ST, Latterza AR. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutr Campinas.* 1999;12(1):65–80.
35. Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burini RC. Adaptação do índice de alimentação saudável ao guia alimentar da população brasileira.

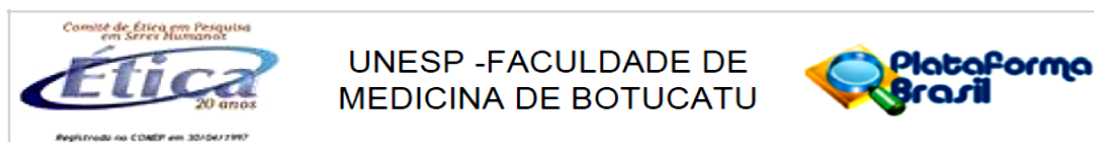
- Rev Nutr. 2008;21(5):545–52.
36. Andriolo A, Martins AR, Ballarati CAF, Barbosa IV, Mendes ME, Melo MR, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 2ª. Barueri: Manole; 2009. 115 p.
 37. Martinez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Saez GT, et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):384–9.
 38. Sentellas S, Morales-Ibanez O, Zanuy M, Albertí JJ. GSSG/GSH ratios in cryopreserved rat and human hepatocytes as a biomarker for drug induced oxidative stress. *Toxicol Vitro*. 2014;28(5):1006–15.
 39. Khoschsorur G., Winklhofer-Roob B., Rabl H, Auer T, Peng Z, Schaur R. Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of Malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographia*. 2000;52(4):181–4.
 40. Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen J, Andersen H, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997;43(7):1209–14.
 41. Motchnik PA, Frei B, Ames BN. Measurement of antioxidants in human blood plasma. *Methods Enzymol*. 1994;234:269–79.
 42. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
 43. Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Oct;34(5):817–28.
 44. Bacchetti T, Turco I, Urbano A, Morresi C, Ferretti G. Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study. *Nutrition*. 2019 May;61:164–72.
 45. Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF, Martin HJ, Syddall HE, Dennison EM, et al. Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jan;56(1):84–90.
 46. Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):3–25.

47. Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, Stipanuk MH, Allore HG, Cherubini A, et al. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* [Internet]. 2008 Jan 23;299(3):308–15.
48. Scott D, Blizzard L, Fell J, Giles G, Jones G. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Nov;58(11):2129–34.
49. Burini RC, Kano HT, Yu Y-M. The Life Evolution on the Sulfur Cycle: From Ancient Elemental Sulfur Reduction and Sulfide Oxidation to the Contemporary Thiol-Redox Challenges. In: *Glutathione in Health and Disease*. InTech; 2018.
50. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1):47–95.
51. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*. 1999 Nov;27(9–10):916–21.
52. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2013 Oct 18;14(10):21021–44.
53. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*. 2009 Mar;390(3):191–214.
54. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:972913.
55. Baldelli S, Ciccarone F, Limongi D, Checconi P, Palamara AT, Ciriolo MR. Glutathione and Nitric Oxide: Key Team Players in Use and Disuse of Skeletal Muscle. *Nutrients*. 2019 Sep 30;11(10):2318.
56. Tsuchida M, Miura T, Mizutani K, Aibara K. Fluorescent substances in mouse and human sera as a parameter of in vivo lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1985 Apr 25;834(2):196–204.
57. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3):819–27.
58. Bellanti F, Romano AD, Lo Buglio A, Castriotta V, Guglielmi G, Greco A, et al. Oxidative stress is increased in sarcopenia and associated with cardiovascular disease risk in sarcopenic obesity. *Maturitas*. 2018 Mar;109:6–12.

59. Küçükdiler AHE, Varlı M, Yavuz Ö, Yalçın A, Selvi Öztörün H, Devrim E, et al. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Plasma and Erythrocytes of Elderly Diabetic Patients with Sarcopenia. J Nutr Health Aging. 2019;23(3):239–45.

ANEXOS

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PARTICIPAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA HIPOTROFIA MUSCULAR DE INDIVÍDUOS AMBULATORIAIS: CONTRIBUIÇÃO DIETÉTICA

Pesquisador: BRUNA AGUIAR MANSANO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35969320.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.340.303

Apresentação do Projeto:

Introdução breve: Um dos principais processos que acompanham o envelhecimento é a diminuição da massa muscular, caracterizada pela predominância do catabolismo muscular. A hipotrofia do tecido pode ser resultante de diversos fatores, entre eles a má alimentação. Ainda, sabe-se que elevadas concentrações das espécies reativas de oxigênio estimulam vias de dano celular. Assim, o papel do estresse oxidativo nas alterações musculares tem sido alvo de investigação.

Hipótese: Espera-se que os indivíduos com hipotrofia muscular apresentem um menor consumo de fontes alimentares de anti-oxidantes e maior estresse oxidativo quando comparado aos indivíduos com eutrofia muscular.

Metodologia: Estudo transversal e descritivo, no período de 2020 a 2022, de ingressantes do programa de MEV denominado "Mexa-Se Pró-Saúde". Os participantes serão divididos em dois grupos: hipotróficos e eutróficos. Serão submetidos à anamnese clínica e características demográficas e socioeconômicas e o nível de atividade física por meio do questionário. Serão mensurados peso corporal, a estatura, o Índice de Massa Corporal e a circunferência abdominal. A avaliação da composição corporal será utilizada a impedância bioelétrica. Posteriormente será realizado o cálculo da massa muscular e o Índice de Massa Muscular e a partir disso, será considerado hipotrofia muscular valores de IMM p10 e eutrofia muscular IMM p50 de ambos os gêneros.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

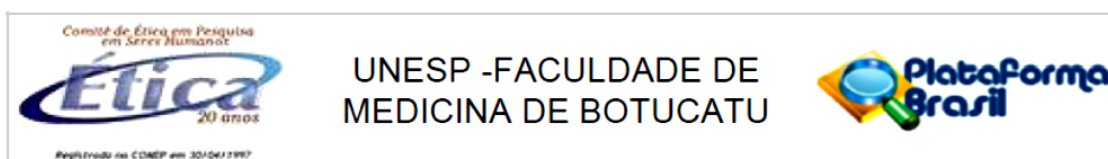
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.340.303

Será avaliada análise da ingestão alimentar será realizada por meio da aplicação de três Recordatórios Alimentares de 24 horas.

Serão coletadas amostras sanguíneas por punção venosa e dosados, o malonaldeído e as concentrações plasmáticas de GSSG (glutathiona oxidada), a GSht (glutathiona total) e as concentrações plasmáticas de carotenoides, retinol e -tocoferol, por meio de cromatografia líquida de alto desempenho.

Critério de Inclusão: aleatório do ambulatório e distribuídos nos grupos após testes.

Tamanho amostral: 100 participantes.

Haverá retenção de amostra, apresentado o regulamento de Biorrepositório. Sim.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar as associações dos indicadores séricos de estresse oxidativo e dieta com a hipotrofia muscular em ingressantes do programa para mudança de estilo de vida

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e talvez uma pequena mancha roxa que desaparecerá rapidamente.

Benefícios: Informações mais precisas a respeito de fatores dietéticos e metabólicos sobre a hipotrofia muscular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante com metodologia adequada. O custo será de R\$ 1.780,00, com financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados: folha de rosto, anuências institucionais, Projeto de pesquisa, TCLE, anuência do laboratório e o regulamento do biorrepositório.

Recomendações:

Entregar relatório após o termino da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

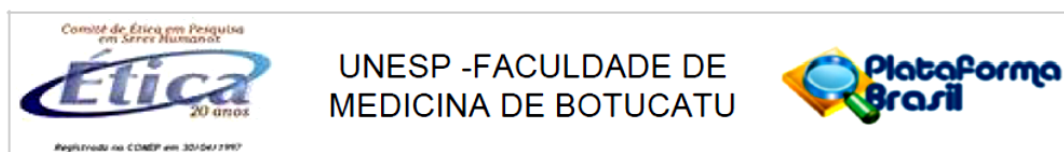
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.340.303

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 15/10/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1574847.pdf	07/10/2020 11:00:21		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_armazenamento_amstras_unipex_.pdf	07/10/2020 10:57:28	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	30/09/2020 19:23:42	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	30/09/2020 09:21:28	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
Declaração de concordância	aceite_coordenacao.pdf	30/09/2020 09:20:20	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_armazenamento_amstras_unipex_.pdf	30/09/2020 09:20:07	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_resposta.pdf	30/09/2020 09:17:56	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	29/07/2020 10:07:34	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

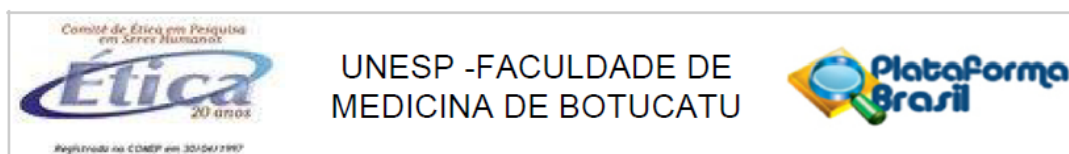
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.340.303

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	29/07/2020 10:05:27	BRUNA AGUIAR MANSANO	Aceito
----------------	--------------------------	------------------------	-------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 15 de Outubro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 04

Anexo 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/2012****(Participante maior de 18 anos de idade)**

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **"PARTICIPAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA HIPOTROFIA MUSCULAR DE INDIVÍDUOS AMBULATORIAIS: CONTRIBUIÇÃO DIETÉTICA E DA APTIDÃO FÍSICA"**, que será desenvolvido por mim Bruna Aguiar Mansano, Nutricionista, com orientação do profissional e Professor (a) Roberto Carlos Burini da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

O objetivo deste estudo é investigar as associações dos indicadores de estresse oxidativo, da aptidão física e da dieta com a hipotrofia muscular de ingressantes do programa para mudança de estilo de vida "Mexa-Se Pro-Saúde".

Para a realização do projeto, será necessário coletar dados socioeconômicos e demográficos, histórico familiar e pessoal de doenças, aptidão física, composição corporal e ingestão alimentar. Além disso, será necessária a coleta de 5 tubos de sangue (25ml do seu sangue), antes de iniciar o programa, para análises bioquímicas. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e talvez uma pequena mancha roxa que desaparecerá rapidamente.

Informo que o material biológico colhido do(a) Senhor(a), não será usado em sua totalidade e parte dele será armazenado pelos próximos 5 anos no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu, localizada na Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, UNESP - Campus Botucatu.

O material coletado e o exame de sangue será identificado de forma anônima e em códigos sem expor as suas informações pessoais. Para reutilização do seu sangue será escrito um novo projeto de pesquisa que deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética (CEP)/CONEP. Além disso, o sangue só será utilizado com o seu reconsentimento por meio de novo Termo de Consentimento Livre Esclarecido referente ao novo projeto de pesquisa (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6).

Sua participação é importante e pode trazer benefícios para o(a) senhor(a) com relação a melhora da qualidade de vida, além disso benefícios para a população, os exames de sangue trarão resultados que estudaremos para esclarecer questões sobre a hipotrofia muscular.

Sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

O senhor(a) e seu representante legal, a qualquer momento e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do sangue armazenado para este estudo. Valendo a desistência a partir da data de formalização da solicitação por escrito e assinada, cabendo-lhe a devolução do material (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 10).

Qualquer dúvida adicional você terá assistência integral e gratuita (Resolução CNS 466/12). Poderá entrar em contato comigo (15 981212299) e com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Junior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Eu, _____ (Nome por extenso do participante da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Pesquisador

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome: Bruna Aguiar Mansano
Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu - Botucatu/SP - CEP 13618687
Telefone: 13 981212299
Email: bruna_am96@hotmail.com

Nome: Roberto Carlos Burini
Endereço: Rua General Telles, 3310
Telefone: 14 3880 1753
Email: roberto.burini@unesp.br

APÊNDICES

Apêndice 1. Valores dos decis do IMM de acordo com o sexo dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Variável	Decis										
	≤p10	p10-p20	p20-p30	p30-p40	p40-p50	P45-55	p50-p60	p60-p70	p70-p80	p80-p90	≥p90
IMM (kg/m²)											
Mulheres	≤6,54	6,55-,95	6,96-7,20	7,21-,45	7,46-7,72	7,57-7,83	7,73-7,96	7,97-8,25	8,26-8,63	8,64-9,19	≥9,20
n	91	96	95	96	95	95	96	95	95	96	93
Homens	≤8,60	8,61-9,23	9,24-9,65	9,66-9,98	9,99-10,24	9,98-10,31	10,25-10,60	10,61-11,1	11,12-11,6	11,7-12,39	≥12,40
n	24	22	21	20	22	26	22	25	21	24	25

IMM: Índice de Massa Muscular.

Apêndice 2. Caracterização antropométrica de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Parâmetros	Mulher				Homem			
	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p	Índice de Massa Muscular (kg/m ²)			p
	$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$		$\leq p10$	$p45-55$	$\geq p90$	
	6,5 kg/m ² n=91	7,6-7,8 kg/m ² n=95	9,2 kg/m ² n=93		8,6 kg/m ² n=24	10-10,3 kg/m ² n=26	12,4 kg/m ² n=25	
Peso (kg)	62,61±9,96 ^a	73,93±10,69 ^b	96,41±18,27 ^c	<0,0001	77,89±20,07 ^a	84,5±13,43 ^a	120,49±23,73 ^b	<0,0001
IMC (kg/m ²)	25,04±3,65 ^a	29,59±4,35 ^b	38,85±6,78 ^c	<0,0001	28,1±5,4 ^a	28,88±3,37 ^a	41,21±8,09 ^b	<0,0001
CA (cm)	86,48±7,97 ^a	95,33±11,77 ^b	111,82±14,95 ^c	<0,0001	97,26±14,24 ^a	101,75±11,88 ^a	126,03±14,01 ^b	<0,0001
GC (%)	30,79±5,58 ^a	36,16±8,29 ^b	45,08±6,76 ^c	<0,0001	31,59±6,98 ^a	26,02±5,58 ^b	34,4±4,22 ^a	<0,0001

n: número de indivíduos; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; GC: gordura corporal; g: grama; kg: quilograma; m: metro; cm: centímetro. Médias seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%. $p < 0,05$.

Apêndice 3. Valores bioquímicos dos quartis dos pró e antioxidantes dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Variáveis	P25	P75
Malondialdeído (MDA) (μmol/L)	0,46	0,84
Glutathione Total (GSHt) (μmol/L)	6,5	9,2
Glutathione oxidada (GSSG) (μmol/L)	0,49	0,82
Glutathione reduzida (GSH) (μmol/L)	5,7	8,6
GSSG/GSH	0,06	0,14
β-caroteno (μg/dL)	101,2	227,64
β-criptoxantina (μg/dL)	53,75	187,19
Luteína (μg/dL)	36,94	157,02
Licopeno (μg/dL)	38,84	95,82
Retinol (μg/dL)	104,66	258,38
α-tocoferol (μg/dL)	1502,34	3854,69

Apêndice 3. Distribuição dos valores de p25 e p75 para as variáveis pró e antioxidante de mulheres e homens hipotróficos ($\leq p10$) e não hipotróficos ($p45-55$ e $p\geq 90$) muscular ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde".

Variáveis	Categorias	Mulheres		Homens	
		IMM		IMM	
		p ≤ 10	p45-55 e p ≥ 90	p ≤ 10	p45-55 e p ≥ 90
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	<p25 (0,46)	5	33	1	16
	>p75 (0,84)	27	24	15	7
p-valor			0,0001		<0,0001
Glutationa oxidada (GSSG) ($\mu\text{mol/L}$)	<p25 (0,49)	8	22	0	9
	>p75 (0,82)	19	14	11	4
p-valor			0,0133		0,0005
GSSG/GSH	<p25 (0,06)	2	25	0	9
	>p75 (0,14)	20	15	11	3
p-valor			<0,0001		0,0002
Glutationa Total (GSht) ($\mu\text{mol/L}$)	<p25 (6,5)	28	10	13	3
	>p75 (9,2)	0	17	0	13
p-valor			<0,0001		<0,0001
Glutationa reduzida (GSH) ($\mu\text{mol/L}$)	<p25 (5,7)	25	10	13	3
	>p75 (8,6)	0	19	0	13
p-valor			<0,0001		<0,0001
β -caroteno($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (101,2)	31	7	10	4
	>p75 (227,6)	0	52	0	2
p-valor			<0,0001		0,051
β -criptoxantina ($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (53,75)	26	13	12	1
	>p75 (187,2)	5	47	0	4
p-valor			<0,0001		0,0004
Luteína ($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (36,9)	25	8	13	2
	>p75 (157,0)	14	42	0	4
p-valor			<0,0001		0,0009
Retinol ($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (104,6)	35	20	4	3
	>p75 (258,4)	1	31	1	5
p-valor			<0,0001		0,1348
α -tocoferol ($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (1502,3)	24	8	9	3
	>p75 (3854,7)	0	43	0	4
p-valor			<0,0001		0,0088
Licopeno ($\mu\text{g/dL}$)	<p25 (38,8)	15	27	2	6
	>p75 (95,8)	21	34	4	4
p-valor			0,8032		0,3017

MDA: malondialdeído. kg: quilograma. m:metro. $p<0,05$.