

Artigo de Revisão

## Apoptose e sarcopenia do músculo esquelético no envelhecimento

Fabício Azevedo Voltarelli<sup>1</sup>  
Maria Alice Rostom de Mello<sup>1</sup>  
José Alberto Ramos Duarte<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biodinâmica - Departamento de Educação Física UNESP Rio Claro SP Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Bioquímica do Exercício - Faculdade do Desporto da Universidade do Porto Portugal

**Resumo:** Embora os mecanismos exatos que envolvem a sarcopenia estejam longe de serem desvendados, o acúmulo de evidências pré-clínicas sugerem que a perda de miócitos via apoptose, relacionada à idade, pode representar um mecanismo chave que conduz ao início e progressão da perda muscular. Além disso, a apoptose tem sido observada em ratos idosos acometidos pela atrofia muscular induzida pela retirada da carga. A apoptose do músculo esquelético está atualmente sob intensa investigação, com um foco particular sobre o papel desempenhado pela mitocôndria. Aqui, nós iremos revisar as mais recentes evidências da apoptose muscular e suas modulações através de diferentes intervenções.

**Palavras-chave:** Envelhecimento. Sarcopenia. Músculo esquelético. Apoptose. Mitocôndria.

### *Apoptosis and sarcopenia of skeletal muscle at aging*

**Abstract:** Although the exact mechanisms underlying sarcopenia are far to be unveiled, accumulating preclinical evidence suggests that an age-related acceleration of myocytes loss via apoptosis might represent a key mechanism driving the onset and progression of muscle loss. Furthermore, increased levels of apoptosis have also been reported in old rats undergoing acute muscle atrophy subsequent to muscle unloading. Several signaling pathways of skeletal muscle apoptosis are currently under intensive investigation, with a particular focus on the role played by mitochondria. Here, we will review the most recent evidence regarding various pathways of muscle apoptosis and their modulation by several interventions.

**Key Words:** Aging. Sarcopenia. Skeletal muscle. Apoptosis. Mitochondria.

### Introdução

O envelhecimento é relacionado com o declínio progressivo da massa muscular, força e qualidade da execução do movimento (i.e., contração debilitada), condição plenamente conhecida como sarcopenia do envelhecimento. Essas mudanças relacionadas com a idade têm sido reportadas até mesmo entre sujeitos saudáveis e fisicamente ativos e a taxa de perda muscular tem sido estimada na escala de 1-2% de perda por ano, após os 50 anos de idade (HUGHES et al., 2002). A sarcopenia é uma condição altamente prevalente. Em um estudo realizado por Baumgartner et al. (1998), estimou-se que 25% dos idosos abaixo dos 70 anos de idade e 40% dos idosos com 80 anos de idade, ou mais, mostraram-se sarcopênicos. Além disso, estima-se que a prevalência dessa síndrome aumente dramaticamente com o passar dos anos, devido ao progressivo envelhecimento das populações ocidentais. A sarcopenia representa um fator de risco

poderoso para a fragilidade, perda de independência e inabilidade física de sujeitos idosos (ROUBENOFF, 2000). Para além disso, a diminuição da força muscular tem sido considerada um fator preditivo no que diz respeito a incidentes relacionados com a inabilidade física e com as mortes decorrentes destes acidentes em idades avançadas (RANTANEN et al., 1999; METTER et al., 2002). Além disso, essa incapacidade de realizar movimentos com segurança, resultante da perda de massa muscular, está estreitamente relacionada com a baixa qualidade de vida desses sujeitos (alimentação, infra-estrutura, vida social) e mais cuidados no que se refere à saúde do idoso são necessários (FRIED; GURALNIK, 1997). O impacto econômico da sarcopenia, além de sua correlação com fatores prejudiciais direto à saúde, é extremamente oneroso, uma vez que estimou-se que os custos com a saúde atribuídos à sarcopenia nos Estados Unidos da América (EUA), no ano de

2000, foi de US\$18,5 bilhões (JANSSEN et al., 2004). Acredita-se que essa despesa aumente significativamente como consequência do envelhecimento progressivo da população. Assim, o entendimento dos mecanismos que levam à perda muscular e à inabilidade física, com o avançar da idade, representa uma prioridade de saúde pública mundial.

### **Sarcopenia: mecanismos possivelmente envolvidos**

A despeito da considerável carga tributária socioeconômica associada à sarcopenia, os possíveis mecanismos fisiopatológicos que dão início à perda muscular e subsequente inabilidade fisiológica em idosos são ainda pouco conhecidos. Estudos epidemiológicos segeriram fatores que contribuem para a sarcopenia, incluindo alterações neurais e hormonais (SZULC et al., 2004), nutrição inadequada (DREYER; VOLPI, 2005), baixo grau de inflamação crônica (VISSER et al., 2002) e inatividade física (SZULC et al., 2004). A partir de uma perspectiva histológica, a sarcopenia é caracterizada por uma diminuição no tamanho e no número das fibras, com perda preferencial para fibras do tipo II (glicolíticas) (LARSSON et al., 1978). Ao nível celular, grande número de evidências indica que a perda acelerada de miócitos relacionada com a idade, via apoptose, pode representar um mecanismo chave que, por sua vez, conduz ao início e à progressão da perda muscular (DIRKS; LEEUWENBURGH, 2002; DUPONT-VERSTEEGDEN, 2005). Apoptose é um programa de suicídio celular, evolutivamente conservado, estritamente regulado e executado através de vias de sinalização finamente controladas. Em organismos multicelulares, a apoptose é essencial para a embriogênese, desenvolvimento e para a manutenção da homeostase dos tecidos em indivíduos adultos (i.e., *turnover* celular, remoção de células que sofreram oncogênese, células infectadas por vírus e células auto-imune reativas) (ALISON; SARRAF, 1992). Além disso, tem sido proposto que apoptose acelerada ou células pós-mitóticas insubstituíveis, tais como os neurônios, fibra muscular esquelética e miócitos cardíacos, podem contribuir para a perda de função relacionada à idade (POLLACK et al., 2002). Com respeito à apoptose, o músculo esquelético apresenta característica única em relação aos outros tecidos, isto é, por ser multinucleado, ele pode sofrer apoptose individual de seu núcleo bem como morte celular por completo. Nesse cenário, acredita-se que a perda de massa muscular, relacionada à idade, pode ser ocasionada pela eliminação de núcleos através do mecanismo de apoptose.

### **Papel da apoptose na perda de músculo esquelético relacionada com a idade**

A apoptose é executada através de vias de sinalização específicas, eventualmente levando à fragmentação do DNA, condensação nuclear, proteólise, invaginação inespecífica da membrana e fragmentação celular, com formação de corpos apoptóticos, os quais são então fagocitados por macrófagos ou células vizinhas. Com respeito ao executor final da morte celular, dois mecanismos distintos da apoptose são descritos, nomeados de via caspase-independente e via apoptose caspase-dependente (Figura 1). Esta última é executada através das caspases, as quais são endoproteases integradas à execução final da morte celular (DANIAL; KORSMEYER, 2004). As caspases estão normalmente presentes no citoplasma como precursores inativos (pro-caspases), as quais podem ser ativadas pela dimerização e segmentação proteolítica. Em uma sequência de eventos semelhantes à coagulação sanguínea, o início da apoptose dispara a “cascata das caspases”, na qual as caspases “iniciadoras” são ativadas (i.e., caspase-8, caspase-9, caspase-12). Por sua vez, estas ativam as caspases “efetadoras” (i.e., caspase-3, caspase-6, caspase-7), as quais realizam os verdadeiros eventos proteolíticos e fragmentação do DNA (via DNAase ativada por caspase) que, finalmente, resulta em degradação da célula. O mecanismo apoptótico caspase-independente é executado via liberação de mediadores a partir da mitocôndria (i.e., fator de indução da apoptose e endonuclease G) que são capazes de produzir, diretamente, fragmentação de DNA em grande escala. A mitocôndria é atualmente considerada o centro-chave para a indução e regulação da apoptose. Recentemente, Kujoth et al. (2005) investigaram o envolvimento da disfunção da mitocôndria no envelhecimento, usando modelo de camundongo expressando versão deficiente da DNA polimerase  $\gamma$  mitocondrial. Estes animais apresentaram um aumento na taxa de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) e tal resultado foi associado com sinais de envelhecimento prematuro e diminuição na proliferação celular. Interessantemente, o acúmulo de mtDNA foi também correlacionado com a aceleração da apoptose em vários tecidos, incluindo o músculo esquelético. Tem-se conhecimento que sob certos estímulos, muito bem estabelecidos (i.e., danos causados por acúmulo de mtDNA, *stress* oxidativo e privação de fatores de crescimento), a mitocôndria pode induzir apoptose tanto via caspase-dependente como via caspase-independente. Por exemplo, a mitocôndria pode liberar citocromo *c*, o qual liga-se a dATP e ao fator de ativação da protease-apoptose (Apaf-1), formando um apoptossomo que, por sua vez, ativa a caspase-9. Mais

tarde, caspase-9 ativa caspase-3, um dos executores finais do processo apoptótico. Recentemente, Chung e Ng (2006) reportaram um aumento significativo dos níveis de Apaf-1 e segmentação de caspase-9 no músculo gastrocnêmio de ratos idosos em conjunto com a elevação da fragmentação do DNA. Por outro lado, citocromo *c* e pro-caspase-9, dois outros componentes do apoptossomo, não mostraram-se alterados nesses mesmos animais. Estes achados estão parcialmente de acordo com um prévio estudo, no qual foi reportada uma elevação no índice de Apaf-1 em músculo gastrocnêmio de ratos idosos (DIRKS; LEEWENBURGH, 2004). Inversamente, esses autores observaram que os níveis tanto de pro-caspase-9 como de caspase-9 não foram aumentados nos animais idosos, enquanto que os níveis citosólicos de citocromo *c* foram até mesmo menores nos animais idosos quando comparados aos animais jovens. Em contraste com essas informações, Siu et al. (2005a), reportaram recentemente aumento nos índices de mRNA e atividade proteolítica de caspase-9, concomitante com o aumento nos níveis de citocromo *c* e Apaf-1, no músculo gastrocnêmio de ratos idosos. A ausência de uma visão unidirecional a respeito destes mediadores pode ser resultado das respostas adaptativas relacionadas ao envelhecimento, envolvendo vários mediadores inibitórios da apoptose, tais como Repressor de Apoptose com domínio de recrutamento de Caspase (ARC), membros da família da Bcl-2 e proteínas de choque térmico (HSPs), os quais são conhecidos por regular a liberação de proteínas mitocondriais pró-apoptóticas (DANIAL; KORSMEYER, 2004). Estudos têm mostrado que ARC, além dos seus efeitos inibitórios sobre a atividade de caspase-2 e -8, é também capaz de prevenir liberação de citocromo *c* a partir da mitocôndria (EKHTERAE et al., 1999). No estudo acima mencionado, relatou-se um aumento da translocação mitocondrial de ARC para o compartimento mitocondrial em animais idosos e isso pode contribuir para a redução da liberação de citocromo *c* mitocondrial observada. A família da proteína Bcl-2 desempenha um papel-chave na regulação da liberação de mediadores apoptóticos pela mitocôndria, com Bcl-2 e Bcl-X<sub>L</sub> sendo anti-apoptóticos, enquanto Bax, Bak e Bik promovem apoptose (BEERE, 2004; DANIAL; KORSMEYER, 2004). O equilíbrio entre esses mediadores (i.e., a razão Bax/Bcl-2) é considerado fundamental para o destino da célula, ou seja, se a mesma sobreviverá ou será induzida à morte, resultados estes extremamente dependentes da regulação da estabilidade da membrana mitocondrial. As HSPs pertencem à uma família de chaperones moleculares (proteínas que auxiliam outras a ajustarem-se dentro de sua estrutura tridimensional), conservadas evolutivamente, que são sobre-reguladas em

situações de exposições seguidas a ambientes estressantes, tais como choque térmico e *stress* oxidativo. As HSPs auxiliam na proteção das células contra o *stress* agudo ou crônico pela estabilização e redobramento das proteínas intermediárias ou facilitando a degradação de proteínas que sofreram danos irreversíveis. Além disso, as HSPs têm sido relacionadas com a prevenção da indução de apoptose através de sua interação com vários mediadores apoptóticos, incluindo Bax, Bak, citocromo *c* e caspase-3 (BEERE, 2004). Muitos grupos de pesquisa têm reportado alterações, relacionadas à idade, na expressão de proteínas membros da família Bcl-2 bem como na expressão de várias isoformas de HSPs. Por exemplo, Chung e Ng (2006) encontraram um aumento significativo nos níveis de HSP27, HSP60 e HSP70 em músculo gastrocnêmio de ratos idosos, o que podem representar um mecanismo compensatório em resposta ao ambiente celular pró-apoptótico. Esses investigadores também observaram aumento significativo na expressão de Bax e diminuição na expressão de Bcl-2 no músculo gastrocnêmio de ratos idosos, ao passo que alterações na expressão de Bak não foram observadas. Por outro lado, recentemente, Siu et al. (2005a) reportaram um aumento tanto na expressão de Bax como na de Bcl-2 em músculo gastrocnêmio de ratos idosos se comparados a animais mais jovens. No mesmo contexto, Song et al. (2006) observaram um aumento significativo nos níveis de Bax nos músculos gastrocnêmio e sóleo de ratos idosos e sedentários, com concomitante redução da expressão de Bcl-2 no músculo sóleo dos mesmos animais. Em ambos os músculos, esses autores reportaram aumento significativo da razão Bax/Bcl-2 com a idade e isso foi associado com a elevação dos níveis de caspase-3 e da fragmentação do DNA.

Interessantemente, no mesmo estudo, 12 semanas de treinamento físico, em esteira rolante, foi associado à atenuação substancial da expressão de Bax tanto no músculo gastrocnêmio como no músculo sóleo dos animais senis e um aumento na expressão de Bcl-2 nos mesmos músculos, e essas mudanças foram acompanhadas pela redução na fragmentação do DNA. Esses resultados são consistentes com um prévio estudo desenvolvido por Siu et al. (2004), no qual ratos jovens foram treinados por um período de 8 semanas (5 dias/semana) também em esteira rolante. Em particular, o índice de mRNA/Bax foi reduzido e o índice da proteína Bcl-2 elevou-se no músculo sóleo de animais exercitados quando comparados a animais pertencentes ao grupo sedentário. Para além disso, nesse último estudo, o exercício físico foi também capaz de aumentar as expressões do repressor de apoptose ARC e da proteína inibidora de apoptose *X-linked* (XIAP) dos miócitos desses animais, os quais têm a capacidade de se

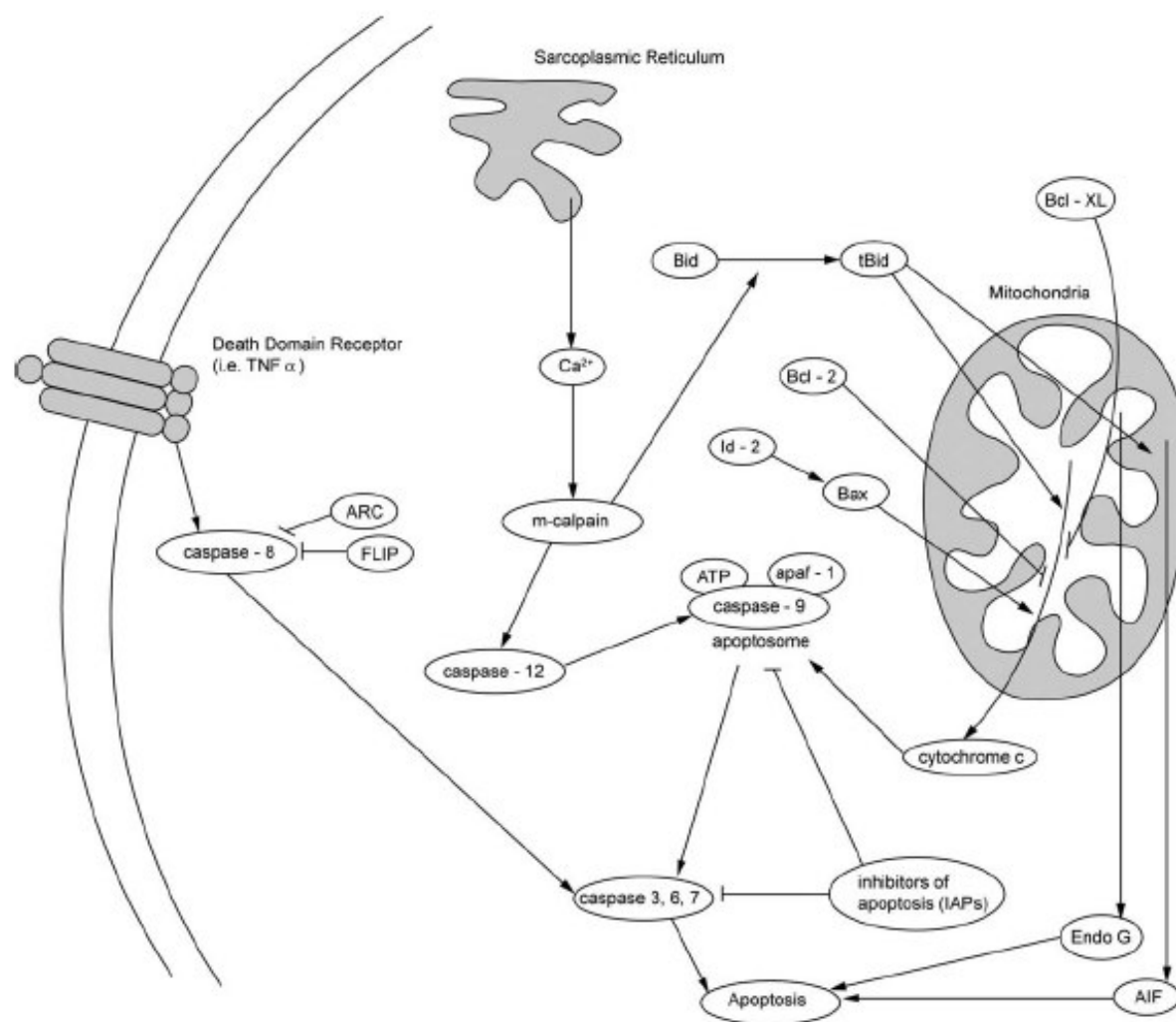
ligarem à caspase-3 e, assim, inibir a atividade proteolítica. O mesmo grupo de pesquisa confirmou, recentemente, uma elevação do nível de XIAP no músculo *patagialis* de codornas idosas submetidas a 14 dias de alongamento induzido por sobrecarga (SIU et al., 2005b). Em outro estudo, Siu et al. (2005a) reportou diminuição da expressão de Bax em músculos lentos de codornas jovens e um aumento nos níveis de Bcl-2, em pássaros jovens e idosos, após 21 dias de alongamento induzido por carga, com concomitante aumento na expressão de HSP27 e HSP22 somente no grupo jovem. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o exercício físico, praticado por idosos, é capaz de contra-atacar a perda muscular através da atenuação do potencial apoptótico, assim potencialmente atrasando o início e/ou atenuando a progressão da sarcopenia, embora resposta anti-apoptótica parcial ou atrasada tenha sido reportada em animais idosos (SIU; ALWAY, 2005; SIU et al., 2005b; SIU; ALWAY, 2006).

A despeito do seu papel crítico na via de apoptose caspase-independente, a mitocôndria está também envolvida na via de apoptose caspase-dependente. Endonuclease G (EndoG) e fator de indução da apoptose (AIF) são dois mediadores mitocondriais que, a partir de suas translocações para o núcleo, têm a capacidade de produzir fragmentação de DNA em grande escala, independentemente das caspases. Essa via apoptótica pode ser particularmente relevante para a atrofia relacionada com o envelhecimento, uma vez que permite a eliminação do núcleo supérfluo sem a destruição total da fibra muscular pelas caspases. Em um recente estudo, Dirks e Leeuwenburgh (2004) observaram aumento excessivo nos níveis totais de AIF no músculo plantar de ratos idosos devidamente alimentados quando comparados tanto com animais jovens como com animais idosos submetidos à restrição calórica. Em contrapartida, outro estudo (CHUNG; NG, 2006), detectou aumento no nível de AIF no músculo gastrocnêmio de ratos idosos se comparados com animais jovens. Interessantemente, Siu e Alway (2006) reportaram uma redução significativa do nível de AIF em músculo *patagialis*, tanto em codornas idosas como em codornas jovens, após 7 dias de sujeição à carga, mais uma vez evidenciando o efeito anti-apoptótico do exercício físico. Finalmente, uma elevação considerável dos níveis de AIF e fragmentação do DNA no músculo gastrocnêmio de roedores após retirada da carga foram reportadas (SIU et al., 2005a). Com respeito a EndoG, um recente estudo mostrou aumento significativo de seus níveis, com subsequente elevação de morte mionuclear por apoptose, em músculo sóleo de ratos submetidos à atrofia crônica através do método de suspensão

dos membros traseiros, comparando animais jovens com animais idosos (LEEUEWENBURGH et al., 2005). Entretanto, torna-se necessário elucidar se essa mesma via de apoptose é específica para a atrofia muscular aguda ou se desempenha também um importante papel na perda muscular relacionada com o envelhecimento.

Evidências recentes sugerem que o retículo endoplasmático (RE) pode apresentar-se como outra organela crítica para a indução e regulação da apoptose. Sob condições de *stress*, tais como a perda de homeostase para o cálcio, devido possivelmente a um dano oxidante à  $Ca^{2+}$ /ATPase, relacionado a idade, o RE pode induzir a liberação de citocromo *c* a partir da mitocôndria, com isso, iniciando a apoptose (CHEN et al., 2002). Além disso, o RE pode liberar pro-caspase-12, a qual, uma vez ativada pela calpaína-m, segmenta e ativa a caspase-3 (BRECKENRIDGE et al., 2003). Alguns autores têm recentemente reportado um aumento na expressão de pro-caspase-12 e aumento da apoptose no músculo esquelético de ratos idosos, indicando que o RE pode estar envolvido na perda muscular associada ao envelhecimento (DIRKS; LEEUEWENBURGH, 2004; CHUNG; NG, 2006). Surpreendentemente, nenhum desses estudos citados acima foram capazes de detectar alterações nos níveis de caspase-12 (ativa) segmentada. No entanto, ainda permanece obscura a afirmação de que a caspase-12 exibe a verdadeira atividade proteolítica, a qual está em contraste com muitas outras caspases.

Como mencionado anteriormente, a inflamação crônica tem sido considerada um fator contribuinte para a perda muscular relacionada à idade e com os prejuízos funcionais. Certamente, níveis elevados de marcadores tais como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 e proteína reativa-c, têm sido associados com força diminuída dos músculos e pouca massa muscular, performance física deficiente e inabilidade física relacionada com incidentes em sujeitos idosos (FERRUCCI et al., 1999; CESARI et al., 2004; PENNINX et al., 2004). Interessantemente, Phillips e Leeuwenburgh (2005) mostraram que TNF- $\alpha$  pode ser responsável pela perda muscular em ratos idosos através do aumento de miócitos acometidos pela apoptose. Certamente, uma vez ligado ao receptor de membrana, o TNF- $\alpha$  é capaz de ativar caspase-8, a qual subsequentemente ativa caspase-3, assim iniciando a cascata de apoptose. Além disso, nessa mesma investigação, os autores encontraram que a restrição calórica (RC), uma intervenção anti-envelhecimento extensamente conhecida, foi capaz de contra-atacar a apoptose muscular.



**Figura 1:** Vias envolvidas na apoptose do músculo esquelético. Receptor e vias mediadas pela mitocôndria e retículo sarcoplasmático podem desempenhar papel importante na indução da apoptose do músculo esquelético durante atrofia induzida pelo desuso e sarcopenia. A ativação de caspase-3 e subsequente apoptose ocorre através da liberação de citocromo *c* a partir da mitocôndria em resposta às alterações na distribuição das proteínas pertencentes a família Bcl-2. Também, disfunção do retículo sarcoplasmático ativa caspase-9 e subsequentemente caspase-3, através da ativação de caspase-12, mediada pela calpaína-m. Elevação de TNF- $\alpha$  com a idade estimula a via mediada pelo receptor, ativando caspase-3 através da ativação de caspase-8. Além disso, as vias caspase-independentes, tais como a liberação de AIF e EndoG a partir da mitocôndria podem desempenhar um importante papel na apoptose induzida pelo desuso em músculos de animais idosos. Inibidores da apoptose (IAP, ARC, FLIP) podem, no músculo esquelético, proteger as fibras de uma morte prematura ou perda nuclear (retirado de Dupont-Versteegden, 2005).

### Evidência em seres humanos

Embora pesquisas utilizando-se de modelos animais sugerem um papel-chave da apoptose na perda muscular relacionada ao envelhecimento, evidências em seres humanos ainda permanecem escassas. Até o presente momento, apenas três trabalhos sobre a apoptose do músculo esquelético induzida pela idade em humanos foram efetuados, mas nenhum deles investigou as vias bioquímicas específicas nem

tampouco as implicações funcionais das mesmas (STRASSER et al., 1999; MALMGREN et al., 2001; WHITMAN et al., 2005). Whitman et al. (2005) encontraram um aumento significativo de mionúcleos apoptóticos no músculo vasto lateral de sujeitos idosos quando comparados com sujeitos jovens. Notou-se, nesse mesmo estudo, que os níveis de caspase-3 e -7 não foram aumentados com a idade, possivelmente indicando o envolvimento da via de apoptose caspase-independente. Apesar de algumas limitações (número

pequeno de participantes, falta de avaliações funcionais e não investigação de vias alternativas de apoptose), este estudo é o único que até agora investigou a apoptose do músculo esquelético, relacionada com o envelhecimento, em sujeitos humanos.

### Conclusões e perspectivas futuras

A sarcopenia do envelhecimento é associada a considerável inabilidade física e à mortalidade, e representa elevado fator de risco para a fragilidade muscular. Apoptose acelerada da fibra pode representar um mecanismo-chave que possivelmente regula a sarcopenia. Além disso, evidência pré-clínica indica o papel da apoptose na atrofia muscular subsequente ao desuso crônico, um modelo que assemelha-se a perda muscular observada durante prolongados períodos de repouso na cama. RC e exercício físico têm-se mostrado eficientes no sentido de contra-atacar a apoptose do músculo esquelético em animais idosos, assim atrasando e/ou revertendo a sarcopenia. Finalmente, evidência preliminar parece suportar o papel da apoptose na fisiopatologia da perda muscular em sujeitos humanos idosos. Estudos futuros necessitam investigar com maior profundidade o envolvimento da apoptose do músculo esquelético e vias específicas de sinalização da morte celular programada na progressão da sarcopenia em populações geriátricas. Isso poderia permitir a identificação de marcadores específicos com o intuito de avaliar a efetividade das estratégias de intervenção (i.e., inibidores de caspase, treinamento de força, terapia de reposição hormonal, terapia gênica), designadas para contra-atacar a prevalência de inabilidade física em populações idosas.

### Referências

- ALISON, M. R.; SARRAF, C. E. Apoptosis: a gene-directed programme of cell death. **Journal of Royal College of Physicians of London**, London, v.26, p.25–35, 1992.
- BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LINDEMAN, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.147, n.8, p.755–763, 1998. Disponível em: <http://aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/147/8/755>. Acesso em: 20 mar. 2006.
- BEERE, H. M. The stress of dying: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. **Journal of Cell Science**, London, v.117, p.2641–2651, 2004. doi: [10.1242/jcs.01284](https://doi.org/10.1242/jcs.01284)
- BRECKENRIDGE, D. G.; GERMAIN, M.; MATHAI, J. P.; NGUYEN, M.; SHORE, G. C. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. **Oncogene**, Basingstoke, v.22, p.8608–8618, 2003. doi: [10.1038/sj.onc.1207108](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207108)
- CESARI, M.; PENNINX, B. W.; PAHOR, M.; LAURETANI, F.; CORSI, A. M.; RHYS WILLIAMS, G.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. **Journal of Gerontology. Series A. Biology Science and Medicine Science**, Washington, v.59, p.242–248, 2004.
- CHEN, M.; WON, D. J.; KRAJEWSKI, S.; GOTTLIEB, R. A. Calpain and mitochondria in ischemia/reperfusion injury. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v.277, p.29181–29186, 2002. doi: [10.1074/jbc.M204951200](https://doi.org/10.1074/jbc.M204951200)
- CHUNG, L., NG, Y.C. Age-related alterations in expression of apoptosis regulatory proteins and heat shock proteins in rat skeletal muscle. **Biochimica and Biophysica Acta. Molecular Basis of Diseases**, Amsterdam, v.1762, n.1, p.103–109, 2006. doi: [10.1016/j.bbadis.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.08.003).
- DANIAL, N.N.; KORSMEYER, S. J. Cell death: critical control points. **Cell**, Cambridge, v.116, p.205–219, 2004. Disponível em: <http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867404000467>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- DIRKS, A.; LEEUWENBURGH, C. Apoptosis in skeletal muscle with aging. **American Journal of Physiology. Regulatory and Integrative Comparative Physiology**, Bethesda, v.282, n.2, p.R519–R527, 2002. doi: [10.1152/ajpregu.00458.2001](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00458.2001)
- DIRKS, A.J., LEEUWENBURGH, C. Aging and lifelong calorie restriction result in adaptations of skeletal muscle apoptosis repressor, apoptosisinducing factor, X-linked inhibitor of apoptosis, caspase-3, and caspase-12. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v.36, p.27–39, 2004. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2003.10.003](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.10.003)
- DREYER, H. C.; VOLPI, E. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. **Journal of American College of Nutrition**, New York, v.24, n.2, p.140S–145S, 2005. Disponível em: <http://www.jacn.org/cgi/content/abstract/24/2/140S>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- DUPONT-VERSTEEGDEN, E. E. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. **Experimental Gerontology**, Oxford, v.40, p.473–481, 2005. doi: [10.1016/j.exger.2005.04.003](https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.04.003)
- EKHETERAE, D.; LIN, Z.; LUNDBERG, M. S.; CROW, M. T.; BROSIUS 3RD, F. C.; NUNEZ, G. ARC inhibits cytochrome c release from mitochondria and protects against hypoxia-induced apoptosis in heart-derived H9c2 cells.

- Circulation Research**, Baltimore, v.85, n.12, p.e70–e77, 1999.
- FERRUCCI, L.; HARRIS, T. B.; GURALNIK, J. M.; TRACY, R. P.; CORTI, M. C.; COHEN, H. J.; PENNINX, B.; PAHOR, M.; WALLACE, R.; HAVLIK, R. J. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. **Journal of American Geriatrics Society**, New York, v.47, p.639–646, 1999.
- FRIED, L. P., GURALNIK, J. M. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v.45, p.92–100, 1997.
- HUGHES, V. A.; FRONTERA, W. R.; ROUBENOFF, R.; EVANS, W. J.; SINGH, M. A. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.76, n.2, p.473–481, 2002. Disponível em: <http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/76/2/473>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- JANSSEN, I.; SHEPARD, D. S.; KATZMARZYK, P. T.; ROUBENOFF, R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. **Journal of American Geriatrics Society**, New York, v.52, p.80–85, 2004.
- KUJOTH, G. C.; HIONA, A.; PUGH, T. D.; SOMEYA, S.; PANZER, K.; WOHLGEMUTH, S.; HOFER, T.; HACKER, T. A.; SEO, A. Y.; SULLIVAN, R.; JOBLING, W. A.; MORROW, J.; VAN REMMEN, H.; SEDIVY, J. M.; YAMASOBA, T.; TANOKURA, M.; SAUPE, K. W.; WEINDRUCH, R.; LEEUWENBURGH, C.; PROLLA, T. A. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress and apoptosis in mammalian aging. **Science**, New York, v.309, n.5733, p.481–484, 2005. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/309/5733/481>. Acesso em: 20 nov. 2006. doi:10.1126/science.1112125.
- LARSSON, L.; SJODIN, B.; KARLSSON, J. Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22–65 years. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v.103, p.31–39, 1978.
- LEEUWENBURGH, C.; GURLEY, C. M.; STROTMAN, B. A.; DUPONT-VERSTEEGDEN, E. E. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle. **American Journal of Physiology. Regulatory and Integrative Comparative Physiology**, Bethesda, v.288, n.5, p.R1288–R1296, 2005.
- MALMGREN, L. T.; JONES, C. E.; BOOKMAN, L. M. Muscle fiber and satellite cell apoptosis in the aging human thyroarytenoid muscle: a stereological study with confocal laser scanning microscopy. **Otolaryngological and Head and Neck Surgery**, Rochester, v.125, n.1, p.34–39, 2001. doi:10.1067/mhn.2001.116449.
- METTER, E. J.; TALBOT, L. A.; SCHRAGER, M.; CONWIT, R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. **Journal of Gerontology. Series A. Biology Science and Medicine Science**, Washington, v.57, p.B359–B365, 2002.
- PENNINX, B. W.; ABBAS, H.; AMBROSIUS, W.; NICKLAS, B. J.; DAVIS, C.; MESSIER, S. P.; PAHOR, M. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v.31, p.2027–2031, 2004.
- PHILLIPS, T.; LEEUWENBURGH, C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF- $\alpha$  signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 19, p. 668–670, 2005. doi: 10.1096/fj.04-2870fje
- POLLACK, M.; PHANEUF, S.; DIRKS, A.; LEEUWENBURGH, C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. **Annals of the New York Academy of Science**, v.959, p.93–107, 2002. Disponível em: <http://www.annalsnyas.org/cgi/content/abstract/959/1/93>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- RANTANEN, T.; GURALNIK, J. M.; FOLEY, D.; MASAKI, K.; LEVEILLE, S.; CURB, J. D.; WHITE, L. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. **JAMA. The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.281, n.6, p.558–560, 1999. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/281/6/558>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- ROUBENOFF, R. Sarcopenia and its implications for the elderly. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 54, supplement 3, p. S40–S47, 2000. Disponível em: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v54/n3s/abs/1601024a.html>. Acesso em: 20 nov. 2006.
- SIU, P. M.; ALWAY, S. E. Age-related apoptotic responses to stretch-induced hypertrophy in quail slow-tonic skeletal muscle. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, Bethesda, v.289, p.C1105–C1113, 2005. Disponível em: <http://ajpcell.physiology.org/cgi/content/abstract/289/5/C1105>. Acesso em: 20 nov. 2006. doi:10.1152/ajpcell.00154.2005
- SIU, P. M.; ALWAY, S. E. Aging alters the reduction of pro-apoptotic signaling in response to loading-induced hypertrophy. **Experimental Gerontology**, Oxford, v.41, p.175–188, 2006. doi:10.1016/j.exger.2005.11.004
- SIU, P. M.; BRYNER, R. W.; MARTYN, J. K.; ALWAY, S. E. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. **FASEB Journal**, Bethesda, v.18, n.10, p.1150–1152, 2004. Disponível em: <http://www.fasebj.org/cgi/content/short/03-1291fjev1>. Acesso em: 20 nov. 2006. doi:10.1096/fj.03-1291fje



SIU, P. M.; PISTILLI, E. E.; ALWAY, S. E. Apoptotic responses to hindlimb suspension in gastrocnemius muscles from young adult and aged rats. **American Journal of Physiology and Regulation of Integrated Comparative Physiology**, v.289, p.R1015–R1026, 2005a.

SIU, P. M.; PISTILLI, E. E.; RYAN, M. J.; ALWAY, S. E. Aging sustains the hypertrophy-associated elevation of apoptotic suppressor X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) in skeletal muscle during unloading. **Journal of Gerontology. Series A. Biology Science and Medicine Science**, Washington, v.60, n.8, p.976–983, 2005b.  
Disponível em:  
<http://biomed.gerontologyjournals.org/cgi/content/abstract/60/8/976> . Acesso em: 20 nov. 2006.

SONG, W.; KWAK, H. B.; LAWLER, J. M. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. **Antioxidants Redox Signaling**, Larchmont, v.8, p.517–528, 2006. Disponível em:  
<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2006.8.517> . Acesso em: 20 nov. 2006. doi:10.1089/ars.2006.8.517

STRASSER, H.; TIEFENTHALER, M.; STEINLECHNER, M.; BARTSCH, G.; KONWALINKA, G. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. **Lancet**, London, v.354, n.9182, p.918–919, 1999. doi:10.1016/S0140-6736(99)02588-X

SZULC, P.; DUBOEU, F.; MARCHAND, F.; DELMAS, P. D. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.80, n.2, p.496–503, 2004. Disponível em:  
<http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/80/2/496> . Acesso em: 20 nov. 2006.

VANDERVOORT, A. A. Aging of the human neuromuscular system. **Muscle Nerve**, New York, v.25, n.1, p.17–25, 2002. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/89011094/ABSTRACT> . Acesso em: 20 nov. 2006. doi: 10.1002/mus.1215

VISSER, M.; PAHOR, M.; TAAFFE, D. R.; GOODPASTER, B. H.; SIMONSICK, E. M.; NEWMAN, A. B.; NEVITT, M.; HARRIS, T. B. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **Journal of Gerontology. Series A. Biology Science and Medicine Science**, Washington, v.57, n.5, p.M326–M332, 2002. Disponível em:  
<http://biomed.gerontologyjournals.org/cgi/content/abstract/57/5/M326> . Acesso em: 20 nov. 2006.

WHITMAN, S. A.; WACKER, M. J.; RICHMOND, S. R.; GODARD, M. P. Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with

age. **Pflugers Archiv. European Journal of Physiology**, Berlin, v.450, p.437–446, 2005.

#### Agradecimento

Os autores fazem um agradecimento especial à *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)* pelo apoio financeiro ao presente trabalho (Processo número: PDEE/388706-5).

Endereço para Correspondência:

**Professor Mestre Fabrício Azevedo Voltarelli**

Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física IB Unesp Rio Claro SP  
Avenida 24-A, 1515 – Bela Vista  
Rio Claro SP  
13.506-900 – Fax: (019) 3526-4100 - Fone: (019) 3526-4321  
E-mail: [faunesp8@yahoo.com.br](mailto:faunesp8@yahoo.com.br)

Recebido em: 21 de maio de 2007.

Aceito em: 12 de julho de 2007.