

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFt

**A sarcopenia e seus estágios são fatores de risco para declínio do desempenho cognitivo
em pessoas idosas?**

Jassiely Priscilla de Faria Santos

São Carlos – SP
2026

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFt

**A sarcopenia e seus estágios são fatores de risco para declínio do desempenho cognitivo
em pessoas idosas?**

Jassiely Priscilla de Faria Santos

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia
da Universidade Federal de São Carlos para
obtenção do título de Mestre em
Fisioterapia.

Área de concentração: Investigação clínica
e epidemiológica na saúde da pessoa idosa.

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva
Alexandre.

São Carlos – SP

2026

Santos, Jassiely Priscilla de Faria

A sarcopenia e seus estágios são fatores de risco para declínio do desempenho cognitivo em pessoas idosas? / Jassiely Priscilla de Faria Santos -- 2026. 93f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Tiago da Silva Alexandre

Banca Examinadora: Daniele Sirineu Pereira, Larissa Pires de Andrade

Bibliografia

1. Envelhecimento . 2. Cognição. 3. Sarcopenia . I. Santos, Jassiely Priscilla de Faria. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Arildo Martins - CRB/8 7180

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Jassiely Priscilla de Faria Santos, realizada em 02/03/2026.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Profa. Dra. Larissa Pires de Andrade (UFSCar)

Profa. Dra. Daniele Sirineu Pereira (UFMG)

APOIO FINANCEIRO

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES - Código de Financiamento 001.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor incondicional, pelo apoio constante e pelos valores que sempre orientaram minha trajetória.

Aos meus amigos, pela presença, incentivo e compreensão ao longo de todo esse caminho, tornando os desafios mais leves e as conquistas mais significativas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pelas bênçãos e pela proteção ao longo desta trajetória, sendo fonte de força, equilíbrio e perseverança nos diferentes momentos vivenciados.

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre**, pela orientação, pela disponibilidade e pelo acompanhamento constante durante o desenvolvimento deste trabalho. Sou grata pelos ensinamentos, pelas oportunidades concedidas e pelas contribuições fundamentais para minha formação acadêmica e científica, que foram essenciais para a construção deste percurso.

Ao **Prof. Dr. Cesar de Oliveira** e ao **Dr. Andrew Steptoe**, pela oportunidade de trabalhar com os dados do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* e pela confiança concedida ao autorizar o uso dessas informações para o desenvolvimento deste estudo.

À minha família, em especial à minha mãe, **Edna**, e ao meu pai, **Delson**, pelo exemplo diário de força, pelo apoio incondicional e pela presença firme e acolhedora, sobretudo nos momentos mais difíceis desta trajetória. O cuidado, a compreensão e o incentivo de vocês foram essenciais para que eu tivesse coragem de seguir adiante e transformar desafios em aprendizado, tornando possível a realização deste trabalho.

Aos meus **amigos**, pela compreensão sincera diante das minhas ausências, pela paciência nos momentos de silêncio e pelo cuidado constante em tornar os dias mais leves, mesmo quando os desafios pareciam maiores. A amizade de vocês foi refúgio, apoio e força, lembrando-me da importância de não caminhar sozinha. O carinho, a escuta e a presença, ainda que muitas vezes à distância, foram essenciais para que este percurso fosse mais humano e possível.

A todos os membros do Grupo de Pesquisa em Epidemiologia e Envelhecimento (GEPEN) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), em especial a **Letícia, Thaís, Marcos, Sara, Mariane, Natália, Thales e Roberta**, pela convivência diária, pelas trocas de conhecimento e pelo apoio durante a trajetória acadêmica.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo meu sincero agradecimento.

SANTOS, JPF. A sarcopenia e seus estágios são fatores de risco para declínio do desempenho cognitivo em pessoas idosas? [Dissertação]. São Carlos: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos; 2026.

RESUMO

O eixo músculo–cérebro tem emergido como um mecanismo central para explicar a interdependência entre a sarcopenia e o declínio da função cognitiva, sugerindo que a integridade muscular influencia a neurobiologia e a manutenção da cognição. Embora evidências transversais associem a perda de força e de massa muscular ao pior desempenho cognitivo, a literatura longitudinal ainda é incipiente em demonstrar o gradiente de risco associado aos estágios de gravidade da sarcopenia. Além disso, permanece inexplorado como a variabilidade nos critérios de definição de baixa força muscular (BFM) modula essas associações ao longo do tempo. Assim, o objetivo desta dissertação foi analisar a sarcopenia e seus estágios como fatores de risco para declínio da função cognitiva global, da memória e da função executiva ao longo de oito anos de acompanhamento, considerando diferentes pontos de corte para definir BFM (<36, <32, <30, <27 e <26 kg para homens; <23, <21, <20 e <16 kg para mulheres). Trata-se de um estudo longitudinal de trajetória que acompanhou, por oito anos, 4.301 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* com idade ≥ 60 anos, sem demência e com desempenho cognitivo (z-escore) $\geq -1,5$ DP na linha de base. A sarcopenia foi definida segundo o *EWGSOP2*, adotando diferentes pontos de corte para BFM. A cognição global, memória e função executiva foram padronizadas em z-escore por idade e escolaridade. Modelos mistos lineares generalizados ajustados por características socioeconômicas, comportamentais e clínicas estimaram as trajetórias da função cognitiva e seus domínios em função dos estágios de sarcopenia. Somente a sarcopenia grave foi fator de risco para declínio da função cognitiva global e seus domínios, independentemente do critério adotado para definir BFM. Para a cognição global isso significou um declínio que variou de -0.92 a -0.69 DP, dependendo do critério adotado para BFM, nos oito anos de acompanhamento. Quanto à função executiva isso significou um declínio que variou de -0.38 a -0.18 DP e quanto à memória um declínio de -0.30 a -0.11 DP nos oito anos de acompanhamento. Somente a sarcopenia grave foi fator de risco para declínio da cognição global, memória e função executiva em pessoas idosas. Uma vez que tal risco foi identificado independentemente do critério adotado para definir BFM, é importante que pontos de corte mais altos possam ser usados para identificar

peçoas em risco de declínio da função cognitiva precocemente para que intervenções sejam implementadas o mais rapidamente possível.

Descritores: Estudo Longitudinal; *ELSA*; Idoso; Sarcopenia; Cognição.

SANTOS, JPF. Are sarcopenia and its stages risk factors for cognitive performance decline in older adults? [Master's thesis]. Sao Carlos: Postgraduate Program in Physiotherapy, Federal University of Sao Carlos; 2026.

ABSTRACT

The muscle–brain axis has emerged as a central mechanism underlying the interdependence between sarcopenia and cognitive decline, suggesting that muscle integrity influences neurobiology and the maintenance of cognitive function. Although cross-sectional evidence links losses in muscle strength and mass to poorer cognitive performance, longitudinal research remains limited in demonstrating a gradient of risk across the severity stages of sarcopenia. Moreover, it remains unclear how variability in the criteria used to define low muscle strength (LMS) modulates these associations over time. Thus, this study examined sarcopenia and its stages as risk factors for decline in global cognitive function, memory, and executive function over eight years of follow-up, considering different cut-off points to define LMS (<36, <32, <30, <27, and <26 kg for men; <23, <21, <20, and <16 kg for women). This longitudinal study used data from the English Longitudinal Study of Ageing and followed 4,301 participants aged ≥ 60 years, without dementia and with baseline cognitive performance (z-score) ≥ -1.5 SD. Sarcopenia was defined according to EWGSOP2 criteria using different LMS cut-offs. Global cognition, memory, and executive function were standardized as z-scores by age and education. Generalized linear mixed models adjusted for sociodemographic, behavioral, and clinical characteristics were used to estimate cognitive trajectories according to sarcopenia stages. Only severe sarcopenia was a risk factor for decline in global cognitive function and its domains, regardless of the LMS cut-off adopted. For global cognition, this corresponded to a decline ranging from -0.92 to -0.69 SD over eight years, depending on the criterion. For executive function, the decline ranged from -0.38 to -0.18 SD, and for memory from -0.30 to -0.11 SD. Severe sarcopenia was consistently associated with decline in global cognition, memory, and executive function in older adults. Because this risk was identified independently of the LMS threshold applied, higher cut-off values may help identify individuals at risk of cognitive decline at earlier stages, enabling more timely interventions.

Keywords: Longitudinal Studies; ELSA; Aged; Sarcopenia; Cognition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do Eixo Músculo-Cérebro.....	30
Figura 2. Representação gráfica das ondas e coortes do Estudo <i>ELSA</i>	39
Figura 3. Representação gráfica da estrutura analítica e composição da amostra.....	40
Figura 4. Fluxograma de seleção da amostra do estudo.....	50
Figura 5. Trajetória do desempenho cognitivo global (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia	66
Figura 6. Trajetória do desempenho da função executiva (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia	69
Figura 7. Trajetória do desempenho da memória (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos estágios da sarcopenia.	25
Tabela 2. Características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas dos 4.301 participantes do Estudo <i>ELSA</i>	56
Tabela 3. Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para o declínio da cognição global, da função executiva e da memória em função dos estágios da sarcopenia.	60
Tabela 4. Valores preditos médios anuais do desempenho da cognição global em função dos estágios da sarcopenia.	64
Tabela 5. Valores preditos médios anuais do desempenho da função executiva em função dos estágios da sarcopenia.	67
Tabela 6. Valores preditos médios anuais do desempenho da memória em função dos estágios da sarcopenia.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT - *Protein Kinase B* (Proteína Quinase B)

BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (fator neurotrófico derivado do cérebro)

BFM – Baixa força muscular

BMM – Baixa massa muscular

BDF – Baixo desempenho físico

CTSB – Catepsina B

DGero - Departamento de Gerontologia

DEPH - *Department of Epidemiology and Public Health*

ELSA - *English Longitudinal Study of Ageing*

ELSI-Brasil - Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros

EWGSOP2 – *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2*

FNDC5 – *Fibronectin type III domain-containing protein 5* (proteína 5 contendo domínio de fibronectina do tipo III)

FPM - Força de preensão manual

IC95% – Intervalo de confiança de 95%

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor 1* (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IL-6 – Interleucina 6

InterCoLAgeing - *International Collaboration of Longitudinal Studies of Ageing*

LEPEN - Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento

MHAS - *Mexican Health and Aging Study*

MMLG - Modelos mistos lineares generalizados

mTORC1 - *Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1* (Alvo Mecanístico da Rapamicina Complexo 1)

OR – *Odds Ratio*

PI3K - *Phosphoinositide 3-kinase* (Fosfoinosítídeo 3-quinase)

PPGFt - Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

SNC – Sistema Nervoso Central

UCL - *University College London*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Envelhecimento Populacional	21
1.2 Cognição e Envelhecimento	22
1.3 Sarcopenia	24
1.4 Eixo Músculo – Cérebro	29
3.1 Delineamento do Estudo	38
3.2 <i>English Longitudinal Study of Ageing - ELSA</i>	38
3.3 Amostra	39
3.4 Variáveis de Exposição	40
3.4.1 <i>Força Muscular</i>	40
3.4.2 <i>Massa Muscular Esquelética</i>	41
3.4.3 <i>Desempenho Físico</i>	41
3.4.4 <i>Definição e Diagnóstico da Sarcopenia</i>	41
3.5 Variáveis de Desfecho	41
3.6 Variáveis de Controle	42
3.6.1. <i>Sociodemográficas</i>	42
3.6.2. <i>Comportamentais</i>	42
3.6.3. <i>Condições Clínicas</i>	43
3.6.4. <i>Antropometria</i>	43
3.7 Análise Estatística	43
3.8 Aspectos Éticos	44
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 Artigo Científico	46
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
REFERÊNCIAS	85

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação foi desenvolvida de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt) e realizada no Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) em São Carlos, São Paulo, Brasil. O estudo é fruto do desenvolvimento do Mestrado em Fisioterapia da autora, iniciado em março de 2024, sob orientação do Professor Dr. Tiago da Silva Alexandre.

Inserção na Linha de Pesquisa do Orientador e do Programa

Esse trabalho se insere na Linha de Pesquisa do Orientador “Envelhecimento Musculoesquelético: Impactos metabólicos, funcionais e mecanismos de reabilitação” e na linha de pesquisa do PPGFt “Investigação Clínica e Epidemiológica na Saúde da Pessoa Idosa”.

Parcerias Nacionais e Internacionais

A presente dissertação foi desenvolvida com base em dados provenientes do *International Collaboration of Longitudinal Studies of Ageing (InterCoLAgeing)*, um consórcio internacional de estudos longitudinais que integra o *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, o *Mexican Health and Aging Study (MHAS)* e o Estudo Longitudinal da Saúde e Bem-Estar dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil), todos caracterizados como estudos longitudinais de múltiplas coortes. O *InterCoLAgeing* está sediado no Departamento de Gerontologia (DGero) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e é coordenado pelo orientador desta dissertação, tendo como objetivo promover a colaboração internacional e a integração entre estudos longitudinais.

As parcerias vinculadas a esse consórcio contribuíram para a formação acadêmica e científica da autora. Em especial, a colaboração com os professores Dr. Cesar de Oliveira e Dr. Andrew Steptoe, ambos do *Department of Epidemiology and Public Health (DEPH)* da *University College London (UCL)*, possibilitou o acesso aos dados do Estudo *ELSA*, fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação e de seus produtos científicos.

Originalidade

Embora a associação entre sarcopenia e desempenho cognitivo em pessoas idosas já tenha sido explorada na literatura, a maior parte dos estudos disponíveis ainda se baseia em delineamentos transversais, em definições simplificadas ou desatualizadas da condição e, frequentemente, na análise isolada de seus componentes. Além disso, permanecem escassas as investigações longitudinais que examinam, de forma integrada, os diferentes estágios da sarcopenia e sua relação com a trajetória do declínio do desempenho cognitivo ao longo do tempo.

A presente dissertação apresenta originalidade metodológica ao empregar análises longitudinais para investigar a evolução do desempenho cognitivo em função dos distintos estágios da sarcopenia, possibilitando avaliar o impacto da progressão da condição sobre múltiplos domínios cognitivos. De forma inovadora, o estudo também testa diferentes pontos de corte operacionais para a definição de baixa força muscular, permitindo examinar quais parâmetros apresentam maior capacidade discriminatória para o risco de declínio do desempenho cognitivo.

Os resultados indicam que a convergência entre baixa força muscular, redução da massa muscular e pior desempenho físico sustenta a associação com o declínio do desempenho cognitivo, reforçando o caráter multifatorial e progressivo da sarcopenia. Ao analisar diferentes pontos de corte para a definição de baixa força muscular, observou-se que a associação com o declínio do desempenho cognitivo se manteve independentemente do critério adotado. Contudo, a utilização de pontos de corte mais elevados mostrou-se capaz de ampliar o rastreio de indivíduos em risco, sugerindo maior capacidade de identificação de alterações cognitivas em fases mais precoces.

A principal contribuição original deste estudo reside em demonstrar que a exploração de diferentes operacionalizações da força muscular, dentro das definições atualmente propostas, permite identificar indivíduos em maior vulnerabilidade muscular, sem a necessidade de aguardar níveis extremamente baixos de força. Esses achados representam um avanço metodológico relevante, ao sugerirem que a utilização de pontos de corte mais elevados para a força muscular pode antecipar a identificação de risco de declínio da função cognitiva, ampliando a janela de oportunidade para intervenções preventivas ao longo do envelhecimento.

Contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico e relevância social

Como produto desta dissertação, foi elaborado um artigo científico que investiga a associação entre os estágios da sarcopenia e a trajetória do desempenho cognitivo em pessoas idosas ao longo do tempo. Os resultados indicam que a sarcopenia grave está associada a um declínio mais acelerado da cognição global, bem como dos domínios de função executiva e memória, reforçando o papel da condição como um marcador de vulnerabilidade cognitiva no envelhecimento.

Do ponto de vista social, os achados ressaltam a importância de uma avaliação funcional integrada como estratégia para o planejamento de ações em saúde pública. A identificação do estágio mais avançado da sarcopenia permite estratificar o risco em populações idosas, subsidiando a priorização de ações de rastreio, monitoramento e intervenção em nível comunitário e nos serviços da atenção primária, contribuindo para a organização de políticas voltadas à prevenção do declínio funcional e cognitivo.

Adicionalmente, a exploração de diferentes pontos de corte para a força muscular, dentro das definições atualmente propostas, sugere que critérios mais elevados podem ampliar a identificação de indivíduos em risco, o que aumenta a janela temporal para intervenções preventivas e potencialmente contribui para retardar o declínio do desempenho cognitivo ao longo do envelhecimento.

Ao focar nos estágios da sarcopenia, este estudo contribui para uma abordagem mais abrangente da condição, reforçando a relevância da funcionalidade como eixo estratégico para a promoção do envelhecimento saudável e para a preservação da autonomia das pessoas idosas.

Lista de referências de artigos (publicados, submetidos ou em fase de submissão), patentes, eventos/resumos, prêmios, participação em projetos de pesquisa e extensão ou outros produtos desenvolvidos pela aluna durante o mestrado:

1. Produção intelectual relacionada à tese

1.1 Artigo submetido como primeira autora

SANTOS, JPF; DE OLIVEIRA MÁXIMO, R; DA SILVA, TBP; BATISTA DE SOUZA, T; COCHAR SOARES, N; LIMA, SS; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.
Are stages of sarcopenia risk factors for cognitive decline? Age and Aging. (FI = 7.1).

1.2 Resumos apresentados em congressos e eventos científicos

SANTOS, JPF; MAXIMO, RO; SOARES, NC; SOUZA, TB; OLIVEIRA, CM; ALEXANDRE, TS. Eixo Músculo-Cérebro todos os estágios da sarcopenia são fatores de risco para prejuízo do desempenho cognitivo em pessoas idosas? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade poster).

2. Demais Produções Científicas

2.1 Artigos completos publicados em periódicos como coautora

SILVEIRA, LC; DE OLIVEIRA MÁXIMO, R; LUIZ, MM; TOFANI, PS; GUANDALINI, VR; COCHAR-SOARES, N; LIMA, SS; PEREIRA DA SILVA, TB; BATISTA DE SOUZA, T; **DE FARIA SANTOS, JP; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS.** *Sex differences in insomnia symptoms and sleep duration as risk factors for walking speed decline in older adults? J Am Med Dir Assoc.* 2026;27:106039.

DOI: doi.org/10.1016/j.jamda.2025.106039. **(FI = 3.8).**

2.2 Coautoria em capítulo de livro

ALEXANDRE, TS; LIMA, SS; COCHAR-SOARES, N; SANTOS, JPF. Sarcopenia e Aspectos Cognitivos. In: Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca. (Org). *Estratégias nutricionais e exercício físico no envelhecimento: da prevenção ao tratamento.* Editora Manole.

2.3 Trabalhos de primeira autoria apresentados em eventos

SANTOS, JPF; ALVENO, DA. Cuidados paliativos da demência Planejamento e gerenciamento do cuidado – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade poster).

2.5 Trabalhos de coautoria apresentados em eventos

DA SILVA, TBP; COCHAR SOARES, N; LUIZ, MM; DE SOUZA, TB; LIMA, SS; **SANTOS, JPF; MÁXIMO, RO; BU, F; STEPTOE, A; DE OLIVEIRA, C; ALEXANDRE,**

TS. *Which factors best discriminate increases in potentially avoidable hospital admissions as people living with dementia approach the end of life? Evidence from the ELSA Study linked to Hospital Episode Statistics. In Alzheimer's Association International Conference, 2025, Toronto. (Modalidade poster).*

SOUZA, TB; MÁXIMO, RO; SILVA, TBP; LIMA, SS; SANTOS, JPF; STEPTOE, A; OLIVEIRA, C; ALEXANDRE, TS. *Sit to stand test and handgrip strength which is the best test to identify mobility decline in older people? – 15th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research, 2025, Toulouse, France. (Modalidade poster).*

SOUZA, TB; MÁXIMO, RO; LIMA, SS; SANTOS, JPF; OLIVEIRA, CM; ALEXANDRE, TS. *Teste de sentar e levantar e força de preensão manual qual o melhor teste para identificar declínio de mobilidade em pessoas idosas? – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade poster).*

SOARES, RVG; LAURINDO, BO; SOUSA, US; BASTIAN, MS; YUM, ACPR; SANTOS, JPF; CORRAL, LR; LEMOS, NFD. *Relato de caso abordagem interdisciplinar em paciente acompanhada por serviço de atendimento domiciliar de um hospital universitário – 13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2024, São Paulo. (Modalidade poster).*

3. Participação em Eventos Científicos

14º Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, Minas Gerais, Brasil, 2025.

03 a 05 de abril de 2025

13º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, Brasil, 2024.

04 a 06 de abril de 2024

Congresso de Fisioterapia e Terapia Ocupacional do Estado de São Paulo (CONFITOSP), São Paulo, Brasil, 2024.

30 de novembro e 01 de dezembro de 2024

IX Congresso Internacional de Gerontologia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil, 2024.

07 e 08 de novembro de 2024

4. Disciplinas cursadas durante o mestrado

A formação da candidata, desde o primeiro ano do mestrado, foi composta por disciplinas cursadas no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPGFt), todas avaliadas com conceito A.

Seguem as disciplinas cursadas: Bioestatística (12 créditos); Ciclo de Palestras em Temas Atuais da Fisioterapia (1 crédito); Escrita Científica (8 créditos); Metodologia Científica para a Prática Baseada em Evidência (8 créditos); Ética em Pesquisa (6 créditos); Métodos de Avaliação do Desempenho Muscular (2 créditos); e Capacitação Docente em Fisioterapia I (6 créditos).

Além disso, a aluna cursou as disciplinas Modelos de Regressão Aplicados em Epidemiologia I, II e III (12 créditos), ofertadas pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), São Paulo, Brasil.

5. Outras atividades durante o mestrado

5.1 Monitoria em Disciplinas da Graduação

Estudos Integrados sobre o Núcleo Gestão da Velhice Fragilizada. Graduação em Gerontologia - Universidade Federal de São Carlos (2024/2025).

Fragilidade na Velhice. Graduação em Gerontologia - Universidade Federal de São Carlos (2024/2025).

5.2 Aulas ministradas

Aula ministrada em Reunião Científica do GEPEN.

Tema: Atualização sobre a sarcopenia.

Universidade Federal de São Carlos (2024).

Aula ministrada em Reunião Científica do GEPEN.

Tema: O que temos de novo para prescrição de exercícios? Consenso Global (ICFSR).

Universidade Federal de São Carlos (2025).

Aula ministrada em Reunião Científica do GEPEN.

Tema: Sarcopenia e Cognição: *Linking sarcopenia, brain structure and cognitive performace*.

Universidade Federal de São Carlos (2025).

Aula ministrada no curso de Especialização em Fisioterapia em Ortopedia e Traumatologia.

Tema: Avaliação do Paciente Idoso

Universidade Federal de São Paulo (2024).

Aula ministrada na empresa Elo Senior – Atendimento Domiciliar para o Idoso

Tema: Consenso global sobre recomendações ideais de exercícios para aumentar a longevidade saudável em adultos mais velhos (ICFSR).

São Paulo (2025).

Aula ministrada no curso de Especialização em Fisioterapia em Ortopedia e Traumatologia.

Tema: Avaliação do Paciente Idoso e Prescrição de Exercícios Terapêuticos

Universidade Federal de São Paulo (2025).

Aula ministrada na Disciplina de Núcleos Integrados sobre a Gestão da Velhice Fragilizada no curso de Graduação em Gerontologia.

Tema: Internações por Condições Sensíveis à Atenção Básica e sua Relação com a Fragilidade: Manejo e Indicadores.

Universidade Federal de São Carlos (2025)

Aula ministrada na Disciplina de Núcleos Integrados sobre a Gestão da Velhice Fragilizada no curso de Graduação em Gerontologia.

Tema: Avaliação Multidimensional da Pessoa Idosa na Atenção Básica.

Universidade Federal de São Carlos (2025)

Aula ministrada na Disciplina de Núcleos Integrados sobre a Gestão da Velhice Fragilizada no curso de Graduação em Gerontologia.

Tema: Fatores de Risco para Internações Prolongadas e a sua Relação com a Fragilidade: Como Evitar?

Universidade Federal de São Carlos (2025)

Link do currículo Lattes e ORCID

Currículo Lattes disponível em: <https://lattes.cnpq.br/0204064617243377>

ORCID disponível em: <https://orcid.org/0009-0009-2036-9618>

Breve descrição da dissertação para o público leigo:

A sarcopenia grave, que envolve a perda de força, de massa muscular e da velocidade da caminhada, está associada à piora do desempenho cognitivo em pessoas idosas ao longo do tempo. Essa condição pode aumentar o risco de problemas de memória e de raciocínio. Esses achados indicam que avaliar a sarcopenia pode ajudar a identificar precocemente pessoas idosas com maior risco de declínio cognitivo.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento Populacional

A população mundial tem experimentado um crescimento expressivo na proporção de pessoas idosas, refletido na transição da pirâmide etária, amplamente reconhecida como um dos principais indicadores das mudanças demográficas contemporâneas (1). Este fenômeno é impulsionado pela combinação da queda nas taxas de fecundidade e de mortalidade com consequente aumento da expectativa de vida, resultando em um perfil populacional progressivamente mais envelhecido e, ao mesmo tempo, heterogêneo (2). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, o número de indivíduos com 60 anos ou mais deverá alcançar aproximadamente dois bilhões até 2050, correspondendo a cerca de um quinto da população mundial (3,4).

Nesse cenário demográfico, o envelhecimento populacional associa-se a alterações no perfil epidemiológico, caracterizadas pela redução proporcional das doenças agudas e pelo aumento da prevalência de doenças crônicas, da multimorbidade e de síndromes geriátricas (5). Essas condições têm repercussões importantes sobre a funcionalidade, a autonomia e a independência para a realização das atividades básicas da vida diária, além de impactarem negativamente a participação social e a qualidade de vida (6,7). Evidências indicam que a manutenção da independência funcional e da participação social constituem um elemento central para a autoeficácia e para um envelhecimento considerado bem-sucedido (8).

Diante dessas transformações demográficas e epidemiológicas, o envelhecimento populacional impõe desafios crescentes aos sistemas de saúde e de proteção social, exigindo abordagens que ultrapassem o controle isolado de doenças e incorporem a promoção do envelhecimento saudável ao longo do curso da vida. Nessa perspectiva, a preservação da capacidade intrínseca, entendida como o conjunto das capacidades físicas e mentais que sustentam a funcionalidade e a adaptação do indivíduo ao ambiente, assume papel central, tanto no direcionamento das políticas quanto nas intervenções em saúde (9). Entre os diferentes domínios que a compõem, a função cognitiva destaca-se por sua influência direta sobre a autonomia, a participação social e a qualidade de vida das pessoas idosas (3,10,11).

1.2 Cognição e Envelhecimento

A cognição corresponde a um conjunto de processos mentais responsáveis pela aquisição, processamento, armazenamento e utilização das informações ao longo do curso da vida, sendo fundamental para a adaptação do indivíduo às demandas do ambiente (12,13). Para uma compreensão aprofundada deste funcionamento, é essencial considerar os domínios específicos que o compõem, conforme estabelecido pelos atuais manuais diagnósticos (14,15).

Nesse contexto, a atenção complexa envolve a capacidade de sustentar o foco, dividir a atenção entre múltiplas tarefas e manter adequada velocidade de processamento (14,16). A função executiva engloba os processos que permitem ao indivíduo planejar, tomar decisões, manter e manipular informações na memória de trabalho, inibir respostas inadequadas e adaptar-se a novas demandas, sendo determinante para a realização de atividades complexas e para a autonomia no cotidiano (14,16). O domínio de aprendizagem e memória relaciona-se aos processos de codificação, armazenamento e evocação de informações, desde a memória imediata até a memória de longo prazo, incluindo componentes semânticos e autobiográficos, sendo fundamental para a orientação temporal, a aquisição de novos conhecimentos e a manutenção da autonomia funcional, além de constituir um dos principais marcadores clínicos de progressão para síndromes demenciais no envelhecimento (14,16). A linguagem compreende a produção e compreensão verbal, incluindo nomeação e fluência (14,16). O domínio perceptomotor integra gnosias e praxias, permitindo o reconhecimento de estímulos e a execução de movimentos aprendidos (14,16). Por fim, a cognição social envolve a capacidade cognitiva de atribuir estados mentais e empatia, essenciais para a interação interpessoal (15).

Com o avançar da idade, alterações nesses domínios podem ocorrer de forma gradual e heterogênea (17). Esse processo reflete modificações neurobiológicas progressivas que vão além da redução volumétrica global das estruturas cerebrais (18). Estudos de neuroimagem e revisões recentes indicam que o envelhecimento cursa com atrofia regional seletiva, predominantemente no córtex pré-frontal e no hipocampo, além do comprometimento da integridade da substância branca associado à desmielinização e à perda axonal (18). Em nível celular e molecular, tais mudanças são impulsionadas por mecanismos como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, acúmulo de resíduos metabólicos e redução da densidade sináptica, prejudicando a conectividade neural (18). Essas alterações estruturais não são apenas concomitantes, mas preditoras das trajetórias de declínio do desempenho cognitivo, visto que evidências longitudinais demonstram que a taxa de atrofia da substância cinzenta e a deterioração da substância branca se correlacionam diretamente com a piora no desempenho da

memória episódica e das funções executivas (17,19). Embora haja variações interindividuais significativas, estima-se uma taxa média de redução estrutural em torno de 5% por década a partir da meia-idade, acelerando-se em idades mais avançadas (19,20).

Clinicamente, as alterações nos domínios cognitivos podem manifestar-se em diferentes graus de severidade, configurando um *continuum* clínico (21). O declínio cognitivo subjetivo caracteriza-se pela autopercepção persistente de piora cognitiva, sem comprometimento objetivamente detectável em testes formais e sem prejuízo funcional. Embora possa estar associado ao envelhecimento normal ou a fatores emocionais, o declínio subjetivo tem sido reconhecido como uma condição de risco aumentado para progressão patológica, podendo representar uma fase pré-clínica de doenças neurodegenerativas (14,15,21).

Quando o declínio se torna detectável em avaliações objetivas, mas a independência funcional ainda é preservada, define-se o comprometimento cognitivo leve. Indivíduos com comprometimento cognitivo leve podem necessitar de maior esforço ou estratégias compensatórias para realizar tarefas complexas, como o gerenciamento de finanças ou de medicamentos, porém mantêm autonomia nas atividades instrumentais da vida diária (14,15,21). Trata-se de uma condição heterogênea e instável, na qual parte dos indivíduos progride para demência, enquanto outros permanecem estáveis ou podem apresentar reversão para níveis normais de desempenho (14,15,21).

A demência, por sua vez, corresponde a uma síndrome caracterizada por declínio cognitivo em um ou mais domínios e suficientemente grave para interferir na independência e autonomia do indivíduo nas atividades da vida diária (21). Entre as principais síndromes demenciais, destaca-se a doença de *Alzheimer*, caracterizada por início insidioso e comprometimento predominante da memória e da aprendizagem (15). A demência vascular, segunda causa mais comum, decorre de doença cerebrovascular e frequentemente cursa com prejuízo da função executiva e da velocidade de processamento. Outras formas relevantes incluem a demência com corpos de *Lewy*, marcada por flutuações cognitivas, alucinações visuais e parkinsonismo, e a demência frontotemporal, que se manifesta predominantemente por alterações comportamentais, de personalidade ou de linguagem (15).

Do ponto de vista epidemiológico, o conceito de declínio do desempenho cognitivo desempenha papel central. Diferentemente dos diagnósticos sindrômicos, que dependem da integração entre desempenho, funcionalidade e informações de informantes, a mensuração do desempenho por instrumentos padronizados permite captar, de forma contínua e sensível, as mudanças cognitivas ao longo do tempo (16). Esse declínio quantitativo constitui o núcleo do *continuum* clínico do envelhecimento cognitivo, antecedendo o comprometimento funcional e

o diagnóstico formal das síndromes neurocognitivas, ampliando a janela de oportunidade para intervenções preventivas (15,16).

Tal declínio assume relevância clínica, uma vez que estimativas indicam que pessoas idosas com baixo desempenho cognitivo podem evoluir para doença de *Alzheimer* ou outras demências em um intervalo de quatro a seis anos (21,22). Ademais, níveis mais baixos de desempenho cognitivo em idades avançadas estão associados a maior risco de mortalidade, maior dependência funcional e pior qualidade de vida (23–25).

Os fatores associados ao declínio cognitivo são complexos e multifacetados, resultando da interação entre características individuais, condições clínicas e fatores comportamentais ao longo do curso da vida (26). Evidências indicam que, além do envelhecimento, hábitos de vida, nível educacional, condições cardiometabólicas e vasculares, distúrbios do sono e o histórico de doenças graves influenciam a trajetória do desempenho cognitivo em adultos mais velhos, podendo acelerar o comprometimento (27).

Entre os fatores associados ao comprometimento das funções cognitivas, a sarcopenia tem emergido como uma condição de especial interesse, por seu caráter potencialmente modificável e por sua relação com alterações funcionais no envelhecimento (28,29). Ambas as condições apresentam elevada prevalência em idades avançadas, frequentemente coexistindo no processo de envelhecimento (30).

1.3 Sarcopenia

A definição de sarcopenia tem sido progressivamente atualizada, sendo atualmente reconhecida por sua associação com desfechos adversos, como quedas, declínio funcional, fragilidade, hospitalizações e aumento do risco de morte (31–33). Segundo o consenso revisado do *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2)*, a sarcopenia é definida como uma doença musculoesquelética progressiva e generalizada, caracterizada pela redução da força muscular associada à diminuição da massa muscular esquelética e ao comprometimento do desempenho físico (34,35). De acordo com o *EWGSOP2*, o diagnóstico baseia-se na avaliação integrada desses três componentes, permitindo a classificação da condição em diferentes estados clínicos (34). A presença isolada de baixa força muscular (BFM) caracteriza a sarcopenia provável, enquanto a associação entre BFM e baixa massa muscular (BMM) confirma o diagnóstico (34). A coexistência de BFM, BMM e comprometimento do desempenho físico define a sarcopenia grave, ao passo que a ausência de BFM caracteriza o estado não sarcopênico (**Tabela 1**) (34). Essa abordagem possibilita a

estratificação da gravidade da condição e reflete de forma mais precisa seu impacto funcional no envelhecimento.

Tabela 1 - Classificação dos estágios da sarcopenia.

Classificação da Sarcopenia, de acordo com o <i>EWGSOP2</i>					
	Força Muscular	Massa Muscular		Desempenho Físico	
Não Sarcopênico	Preservada				
Provável Sarcopenia	Reduzida				
Sarcopenia	Reduzida	E	Reduzida		
Sarcopenia Grave	Reduzida	E	Reduzida	E	Reduzido

Fonte: Adaptado e traduzido pela autora do *EWGSOP2* (34).

A prevalência da sarcopenia, segundo os critérios do *EWGSOP2*, apresenta ampla variabilidade, com estimativas que variam de 6,2% a 35,3% entre pessoas idosas residentes na comunidade, podendo alcançar até 50% em indivíduos com 80 anos ou mais (36,37). Essa variação é influenciada não apenas por diferenças demográficas, étnicas e de composição corporal das populações analisadas, mas também pelos distintos contextos de saúde e pela heterogeneidade dos instrumentos, métodos e parâmetros utilizados na avaliação dos critérios diagnósticos da condição (36,38,39).

Nesse sentido, um dos principais desafios para a prática clínica e epidemiológica reside na definição e aplicação dos pontos de corte utilizados para operacionalizar os componentes da sarcopenia, em especial a BFM (40,41). Embora o consenso do *EWGSOP2* proponha valores de referência amplamente utilizados, evidências indicam que esses limiares não são universalmente aplicáveis, uma vez que variam conforme características populacionais e desfechos (34,40,41). Consequentemente, diferentes estudos têm adotado pontos de corte alternativos ou específicos para determinadas populações, com o objetivo de aprimorar a sensibilidade para a detecção precoce e a especificidade para a identificação de casos clinicamente relevantes. A escolha de um limiar em detrimento de outro pode resultar em subestimação ou superestimação da condição, afetando a classificação dos estágios da sarcopenia, a estimativa de sua prevalência e a magnitude das associações com desfechos clínicos, incluindo o declínio cognitivo (40,42).

Nesse contexto, diferentes pontos de corte da força de preensão manual têm sido propostos na literatura, refletindo distintas abordagens conceituais e metodológicas para a

definição de BFM (41). Os valores recomendados pelo consenso *EWGSOP2* (<27 kg para homens e <16 kg para mulheres) baseiam-se principalmente em distribuições populacionais e têm como objetivo padronizar a identificação de BFM em diferentes cenários clínicos. Entretanto, outros limiares foram derivados a partir de análises de acurácia clínica, buscando maximizar a capacidade discriminativa para desfechos relevantes (34).

Pontos de corte mais restritivos, como <26 kg para homens e <16 kg para mulheres, foram propostos a partir de grandes coortes internacionais com base na associação com limitação de mobilidade, representando estágios mais avançados de comprometimento muscular (43). Em contrapartida, limiares intermediários, como <30/<20 kg e <32/<21 kg, foram derivados de análises de sensibilidade e especificidade para mobilidade reduzida, mostrando-se mais sensíveis para identificar indivíduos em risco funcional ainda em fases iniciais da disfunção musculoesquelética (44,45).

Adicionalmente, valores mais elevados, como <36 kg para homens e <23 kg para mulheres, foram propostos com base em sua maior capacidade preditiva para mortalidade, refletindo um estágio ainda mais precoce de vulnerabilidade biológica sistêmica (46). Dessa forma, os diferentes pontos de corte não são intercambiáveis, mas representam limiares de risco distintos que variam conforme o desfecho clínico investigado. Essa variação reflete a progressão das alterações musculares características da sarcopenia, as quais englobam tanto a redução da massa magra quanto a deterioração da qualidade do tecido. Tais modificações estruturais sustentam a perda de funcionalidade e representam diferentes níveis de vulnerabilidade biológica, desde fases incipientes de declínio neuromuscular até o comprometimento funcional estabelecido.

Embora a fisiopatologia da sarcopenia ainda não esteja completamente elucidada, evidências consistentes indicam que se trata de uma condição de etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores comportamentais, metabólicos, inflamatórios, neuromusculares, hormonais e genéticos (34). Entre os principais fatores ambientais destacam-se o sedentarismo, padrões alimentares inadequados, obesidade, distúrbios do sono, tabagismo e doenças crônicas, que atuam sinergicamente com susceptibilidades genéticas para acelerar a perda de massa, força e qualidade muscular (47–50). No envelhecimento, esses fatores convergem para um comprometimento progressivo da homeostase do músculo esquelético, caracterizado por um desequilíbrio entre síntese e degradação de proteínas musculares (51).

O músculo, à medida que envelhece, desenvolve um estado de resistência anabólica, no qual os estímulos fisiológicos à síntese proteica, como aminoácidos, insulina e exercício, tornam-se progressivamente menos eficazes (51). Esse fenômeno é mediado, em grande parte,

pela atenuação da via PI3K/AKT/mTORC1, principal eixo regulador da síntese proteica miofibrilar. Paralelamente, ocorre ativação exacerbada das vias proteolíticas, sobretudo do sistema ubiquitina-proteassoma, além da autofagia e das vias dependentes de calpaínas e caspases, promovendo degradação acelerada das proteínas contráteis (51).

Esse estado catabólico é amplificado pelo fenômeno do *inflammaging*, caracterizado por um quadro de inflamação crônica de baixo grau e por níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF alfa, Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 1 (51,52). No músculo esquelético, esses mediadores interferem diretamente na sinalização anabólica e estimulam a expressão de enzimas que coordenam a degradação de proteínas musculares (51,52). Além de acelerar a proteólise, tais citocinas comprometem a homeostase mitocondrial e o metabolismo energético, exacerbando a produção de espécies reativas de oxigênio e reduzindo a síntese de ATP. Evidências indicam que esse microambiente inflamatório, associado ao estresse oxidativo, pode desencadear a piroptose, uma forma de morte celular programada mediada pela ativação de proteínas como a gasdermina E (48,51,52). Esse processo culmina na perda progressiva de miofibrilas e no comprometimento do nicho das células satélite, com redução de sua capacidade regenerativa, consolidando um ciclo de atrofia e vulnerabilidade biológica sistêmica (51,52).

A disfunção mitocondrial constitui, portanto, um eixo central da sarcopenia (53,54). O envelhecimento é acompanhado por uma redução progressiva da massa mitocondrial e pela diminuição da atividade da cadeia respiratória, o que resulta em menor produção de ATP e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (51,53). Esse cenário estabelece um ciclo vicioso, no qual o acúmulo de danos ao DNA mitocondrial e às proteínas oxidativamente modificadas reduz a eficiência metabólica das fibras musculares (51,53).

Para além do déficit energético, evidências recentes indicam que a patogênese da sarcopenia está intrinsecamente associada a falhas na dinâmica mitocondrial e na mitofagia. Ocorre um desequilíbrio entre os processos de fusão, que tentam otimizar a função, e de fissão, que isolam estruturas danificadas, resultando em uma rede mitocondrial fragmentada e disfuncional. Simultaneamente, a capacidade celular de remover essas organelas degradadas por meio da mitofagia encontra-se comprometida, favorecendo o acúmulo de mitocôndrias senescentes que liberam fatores pró apoptóticos e exacerbam o estresse oxidativo (53).

Essas alterações estruturais não apenas aceleram a fadiga, como também prejudicam o acoplamento excitação contração e a homeostase do cálcio, culminando na perda da capacidade contrátil e na atrofia das fibras musculares. Esse colapso bioenergético é retroalimentado pelo

ambiente de *inflammaging*, consolidando o comprometimento funcional característico do envelhecimento biológico sistêmico (53).

Simultaneamente, ocorrem profundas alterações neuroendócrinas e neuromusculares que comprometem a integridade da unidade motora (54). A redução progressiva e multissetorial de hormônios anabólicos, incluindo a testosterona, os estrogênios, o hormônio do crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), prejudica severamente a síntese proteica e a capacidade regenerativa das fibras musculares (55). Esse cenário de somatopausa, andropausa e menopausa afetam particularmente as fibras do tipo II, essenciais para a produção de força explosiva e potência, que dependem de sinais hormonais para sua manutenção (55).

Esse ambiente hormonal desfavorável é agravado pela perda de motoneurônios alfa e pela degeneração progressiva da junção neuromuscular (54). A falha na sinalização trófica entre o nervo e o músculo leva à denervação seletiva de fibras rápidas, desencadeando um processo de reinervação ineficiente. Nesse remodelamento das unidades motoras, as fibras tipo II tendem a ser capturadas por neurônios de contração lenta, resultando na transição para um fenótipo contrátil mais lento e menos potente. Tais modificações neuromusculares e endócrinas não apenas reduzem a massa muscular, mas degradam a qualidade da resposta motora, consolidando o declínio funcional típico do envelhecimento (55).

Além dos determinantes biológicos diretos, evidências indicam que fatores genéticos modulam de forma significativa a suscetibilidade à sarcopenia e a velocidade de sua progressão (49). Estudos sugerem que a herdabilidade explica parcela relevante da variabilidade na força e na massa muscular ao longo do envelhecimento, e que alterações na expressão de genes envolvidos no crescimento, no metabolismo, na composição das fibras musculares e na sinalização inflamatória exercem influência no fenótipo sarcopênico (49).

Polimorfismos em genes relacionados à estrutura do músculo, ao metabolismo energético, à resposta inflamatória, ao estresse oxidativo e à regeneração tecidual influenciam desde a composição das fibras até a eficiência do metabolismo mitocondrial e a capacidade regenerativa do músculo esquelético (49). Essas variações genéticas determinam, em última instância, a reserva muscular e a resiliência do indivíduo frente aos insultos biológicos do envelhecimento (49).

É fundamental ressaltar que essa predisposição genética não atua de forma isolada, mas em estreita interação com exposições ambientais ao longo do curso de vida. Fatores como inatividade física, obesidade, diabetes, tabagismo, consumo excessivo de álcool e distúrbios do sono modulam processos inflamatórios, oxidativos e metabólicos, potencializando o impacto dos fatores genéticos sobre o declínio muscular (49). A convergência desses fatores acelera a

progressão das alterações estruturais do músculo esquelético e compromete sua reserva funcional, criando o substrato biológico para o surgimento de desfechos clínicos adversos (54).

A progressão dessas alterações estruturais e a consequente perda da reserva funcional culminam em uma série de desfechos clínicos adversos, amplamente documentados na literatura (42,56). A sarcopenia é reconhecida como um preditor de incapacidade funcional, estando associada a maior risco de quedas, fraturas e hospitalizações recorrentes (56). Além disso, a condição pode impor perda de autonomia da pessoa idosa, elevando as taxas de institucionalização e reduzindo a qualidade de vida relacionada à saúde (56,57). Em última instância, a doença associa-se a um aumento consistente do risco de morte por todas as causas, consolidando-se como um dos principais marcadores de fragilidade e vulnerabilidade biológica no envelhecimento (35,58).

Entretanto, embora o impacto da sarcopenia sobre a integridade física e a sobrevivência seja bem estabelecido, evidências emergentes indicam que suas repercussões não se restringem ao domínio motor (59,60). A falha na homeostase muscular desencadeia desequilíbrios sistêmicos capazes de afetar órgãos distantes, incluindo o sistema nervoso central (SNC) (59–62). Nesse contexto, tem crescido o interesse em compreender como a deterioração musculoesquelética se relaciona ao comprometimento das funções cognitivas, atualmente descrita como eixo músculo-cérebro (30).

1.4 Eixo Músculo – Cérebro

As implicações da sarcopenia transcendem o sistema musculoesquelético, exercendo efeitos sistêmicos que alcançam o SNC (60). Nesse contexto, consolida-se a hipótese de uma base fisiopatológica compartilhada entre a sarcopenia e o comprometimento cognitivo, mediada por vias inflamatórias, metabólicas e neuroendócrinas comuns (63,64). No cerne dessa interação está o conceito do eixo músculo-cérebro, que reconhece o músculo esquelético como um órgão endócrino capaz de modular a função cerebral por meio da secreção de miocinas (65–68).

Sob essa nova perspectiva fisiológica, as miocinas compreendem um conjunto de citocinas e outros peptídeos expressos, sintetizados e liberados pelas fibras musculares em resposta à contração muscular (69). A compreensão do músculo esquelético como o maior órgão do corpo humano e como um sistema endócrino dinâmico revelou um paradigma fundamental sobre a capacidade do tecido muscular de influenciar o metabolismo e a sinalização em órgãos distantes por meio de fatores humorais semelhantes a hormônios (65,70).

Essas moléculas atuam como mediadores essenciais que exercem efeitos autócrinos e parácrinos no próprio tecido muscular, além de funções endócrinas que estabelecem uma rede de comunicação integrada entre o músculo e diversos sistemas fisiológicos (65,70,71).

Embora centenas de miocinas tenham sido descritas na literatura, apenas um subgrupo selecionado possui a bioatividade necessária para exercer funções neurológicas diretas e sinalizar processos neurofisiológicos essenciais (70,72). Essas moléculas apresentam uma versatilidade fisiológica ímpar e, ao atuarem no SNC, constituem o substrato biomolecular fundamental que conecta o estado funcional periférico à regulação da plasticidade neural, da neurogênese e do metabolismo cerebral (73,74).

Parte dessas miocinas possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e facilitar vias de sinalização que potencializam os benefícios cerebrais por meio de um circuito endócrino integrativo (75). Entre as de maior relevância neurobiológica destacam-se a irisina proveniente da proteína precursora FNDC5, a catepsina B (CTSB), o IGF-1 e a IL-6 (70,75). Essas substâncias exercem um papel central na restauração do equilíbrio metabólico e na manutenção da saúde cognitiva, evidenciando que a integridade do tecido muscular é determinante para a homeostase do SNC (30,64). A **Figura 1** ilustra esquematicamente esse processo de sinalização neurotrófica.

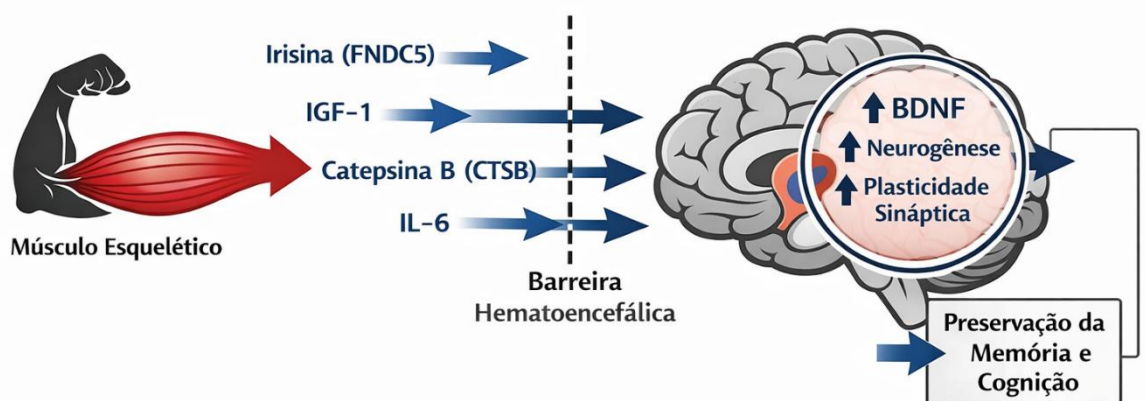


Figura 1. Representação esquemática do Eixo Músculo-Cérebro e a sinalização por miocinas.

Fonte: Autora.

Em conjunto, esses mediadores convergem para a regulação da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), particularmente no hipocampo, ao promover a

neurogênese, a plasticidade sináptica e a integridade das redes neurais envolvidas na memória e na função executiva (74–76). O BDNF é a neurotrofina mais abundantemente expressa no SNC e exerce papel central no desenvolvimento, na sobrevivência e na remodelação sináptica dos neurônios (70,74,75). Embora a maior parte do BDNF circulante seja produzida no cérebro, evidências indicam que o músculo esquelético também contribui para sua biodisponibilidade sistêmica especialmente em resposta ao exercício físico (70,72).

O BDNF induzido pela atividade muscular atua de forma integrada com outras miocinas, como a FNDC5, a CTSB e o IGF-1, amplificando sua sinalização no SNC (70). Entre esses mediadores, o IGF-1, produzido tanto pelo músculo esquelético quanto pelo fígado em resposta à atividade física, exerce papel central na comunicação músculo–cérebro (74,75). O aumento do IGF-1 circulante induzido pelo exercício é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e promover a neurogênese hipocampal, além de melhorar a cognição e reduzir comportamentos ansiosos (70,75). Evidências experimentais demonstram que a deficiência de IGF-1 compromete a neurogênese e a aprendizagem, enquanto sua administração sistêmica é suficiente para restaurar esses processos, mesmo na ausência de exercício, indicando um papel causal desse fator na mediação dos efeitos neurotróficos do músculo sobre o cérebro (75). Nesse contexto, o IGF-1 também regula positivamente a expressão do BDNF, integrando-se à cascata de sinalização que sustenta a plasticidade sináptica e a função cognitiva no hipocampo (70).

De forma complementar, a CTSB, uma protease lisossomal de cisteína reconhecida como miocina induzida pelo exercício, atravessa a barreira hematoencefálica e participa ativamente da sinalização músculo–cérebro (70,77). Evidências experimentais demonstram que o aumento sistêmico de CTSB induzido pela atividade física promove a expressão no hipocampo de BDNF e de *Doublecortin*, estimulando a neurogênese, a sobrevivência neuronal e a migração celular (70,75). Em modelos animais, a deleção do gene CTSB suprime os efeitos do exercício sobre o crescimento do hipocampo e a melhora da cognição, indicando um papel causal dessa miocina na mediação dos benefícios neuroplásticos do exercício (70,74). Em humanos, níveis circulantes mais elevados de CTSB foram associados a melhor controle cognitivo e maior velocidade de processamento de informações, sugerindo que mecanismos semelhantes possam operar também no envelhecimento (70). Contudo, em contextos de inflamação crônica e envelhecimento cerebral, a CTSB microglial pode contribuir para estresse oxidativo e neuroinflamação, ressaltando o caráter dependente do contexto dessa miocina na fisiologia cerebral (77).

A irisina, gerada pela clivagem proteolítica de seu precursor transmembrana FNDC5 em resposta à contração muscular e ao tremor térmico, emerge como um outro importante

mediador da integração do eixo músculo–cérebro (65,70,75). A expressão da FNDC5 é orquestrada por reguladores intracelulares responsáveis pelo controle central da biogênese mitocondrial e do metabolismo oxidativo nas fibras musculares (72,75,78). Esses mediadores, induzidos pelo esforço físico, garantem que a síntese de irisina ocorra de forma integrada ao aumento da demanda energética, consolidando o papel do músculo como um sensor metabólico capaz de sinalizar seu estado funcional para o SNC (72,75,78). Após sua liberação na circulação sistêmica, a irisina também é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, no hipocampo, estimula a expressão do BDNF (74,75).

Além de seus efeitos neurotróficos, a irisina exerce ação pró-miogênica, sendo capaz de atenuar a perda muscular ao estimular a fusão de mioblastos e a síntese proteica, em parte mediada por vias dependentes de IL-6 (77). Evidências experimentais indicam que os níveis de irisina declinam com o envelhecimento e que sua redução está associada tanto à atrofia muscular quanto à piora da função cognitiva (77). No plano metabólico, a irisina induz o escurecimento do tecido adiposo branco, resultando em maior gasto energético, melhora da homeostase glicêmica e aumento da sensibilidade à insulina (65).

Evidências pré-clínicas e observacionais em humanos sugerem que concentrações mais elevadas de irisina circulante associam-se a melhor desempenho em memória episódica e cognição global, particularmente em indivíduos sob risco de demência (70). Em modelos experimentais de neurodegeneração, a irisina demonstrou capacidade de preservar a plasticidade sináptica e proteger contra lesões isquêmicas no hipocampo (70,74). Em conjunto, esses achados sustentam que a via FNDC5 constitui um elo funcional relevante entre a atividade muscular, o metabolismo sistêmico e a integridade cognitiva no envelhecimento.

A IL-6 constitui o protótipo das miocinas e ilustra de forma paradigmática a natureza dual da sinalização músculo–cérebro (69). Durante a contração muscular a IL-6 é sintetizada e liberada pelos miócitos de forma dependente da intensidade e da duração do exercício ao atuar como um sensor metabólico que promove a oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose (75,78). Nesse contexto a IL-6 conecta-se diretamente aos receptores das membranas celulares e desencadeia uma via de sinalização estável com propriedades anti-inflamatórias e potencialmente neurotróficas (75).

No SNC, essa via canônica é particularmente relevante pois permite que a IL-6 induza efeitos de regeneração neuronal (75). Em contraste, em condições de inflamação crônica de baixo grau, como a obesidade e a sarcopenia, a IL-6 circula de forma persistentemente elevada e passa a sinalizar preferencialmente por meio do receptor solúvel IL-6R ao ativar a chamada

trans-sinalização (75,77). Essa via é pró-inflamatória e está associada à neuroinflamação e à resistência à insulina cerebral (75,77).

Assim na sarcopenia e no *inflammaging* a redução da atividade muscular interrompe o aporte benéfico da IL-6 miogênica enquanto a inflamação sistêmica sustentada favorece sua conversão em um agente pró-inflamatório (79). Esse desbalanço compromete a integridade do eixo músculo–cérebro e desloca o ambiente fisiológico de um estado neuroprotetor para um cenário de vulnerabilidade ao declínio cognitivo (79).

À luz desse arcabouço mecanístico, torna-se biologicamente plausível que a deterioração progressiva da função e da massa muscular observada na sarcopenia se traduza em maior vulnerabilidade às trajetórias de declínio cognitivo no envelhecimento. A disfunção do eixo músculo–cérebro, caracterizada pela redução da sinalização miocínica de perfil neurotrófico e pela intensificação de vias inflamatórias crônicas, fornece um modelo integrativo capaz de explicar por que o declínio muscular pode preceder ou coexistir com alterações na saúde neural.

Nesse contexto, esse fundamento biológico sustenta a necessidade de investigar como tais processos se expressam no plano populacional.

Pesquisas recentes têm se dedicado a investigar a interdependência entre a sarcopenia e o declínio do desempenho cognitivo ao considerar o impacto que essas condições frequentemente coexistentes exercem sobre a autonomia e a qualidade de vida no envelhecimento (28,30). Evidências provenientes, em sua maioria, de delineamentos transversais indicam uma prevalência elevada de déficit cognitivo entre indivíduos com diagnóstico de sarcopenia, o que reforça a hipótese de uma trajetória compartilhada (29,80). Entretanto, o corpo de evidências disponível ainda apresenta limitações metodológicas relevantes que restringem a robustez e a generalização dos achados. Muitos estudos baseiam-se em amostras de conveniência, utilizam critérios diagnósticos heterogêneos para a sarcopenia e frequentemente não realizam ajustes adequados para fatores de confusão clinicamente importantes. Essas limitações comprometem a comparabilidade entre os estudos e dificultam a estimativa precisa da magnitude e da natureza dessa associação no contexto do envelhecimento.

Meta-análises recentes corroboram a associação entre a sarcopenia e o comprometimento cognitivo. *Chang* e colaboradores, ao analisarem sete estudos transversais totalizando 5.994 participantes, observaram que indivíduos com sarcopenia apresentavam mais que o dobro de chance de comprometimento cognitivo em comparação aos não sarcopênicos (OR ajustada = 2,20) (29). De forma consistente, a meta-análise conduzida por *Yang* e colaboradores, que incluiu 13 estudos e 27.428 participantes, identificou uma associação

significativa entre as condições (OR= 1,46), indicando que a presença de sarcopenia está associada a maior probabilidade de déficit cognitivo em diferentes contextos populacionais (22).

A interpretação desses achados exige cautela devido à acentuada heterogeneidade dos contextos clínicos incluídos nas análises. Em particular, os modelos utilizados por *Yang* e colaboradores foram ajustados predominantemente para idade e sexo, sem controle sistemático para fatores clínicos e socioeducacionais fortemente associados à cognição, como escolaridade, depressão, multimorbidades, estado nutricional e nível de atividade física (22).

Além disso, ambas as meta-análises agregaram estudos conduzidos em populações heterogêneas, incluindo idosos da comunidade e indivíduos hospitalizados. Essa heterogeneidade é particularmente problemática, uma vez que a hospitalização em idosos está associada a maior incidência de delirium e a um declínio cognitivo acelerado (81). Paralelamente, indivíduos hospitalizados apresentam maior carga de inflamação sistêmica, imobilização e desnutrição, três eixos fisiopatológicos centrais tanto para o desenvolvimento da sarcopenia quanto para o declínio cognitivo (59,79). A coexistência desses fatores pode atuar como um conjunto de confundidores estruturais, potencialmente amplificando a magnitude da associação observada entre disfunção do sistema muscular e comprometimento dos domínios cognitivos (79).

Além das distinções nos perfis clínicos das amostras, a heterogeneidade observada entre os estudos também reflete variações étnicas e metodológicas na definição e na estimativa da prevalência da sarcopenia. Nesse contexto, a meta-análise conduzida por *Shafiee* e colaboradores demonstrou que a prevalência da condição é significativamente maior em populações não asiáticas quando comparadas às asiáticas, em ambos os sexos, particularmente quando a massa muscular é estimada por bioimpedância (82). Adicionalmente, fatores culturais, dietéticos, níveis de atividade física e a adoção de distintos pontos de corte diagnósticos contribuem para essa variabilidade entre populações (83). Consequentemente, a aplicação de critérios heterogêneos para classificar a sarcopenia em diferentes contextos étnicos compromete a comparabilidade da associação observada entre sarcopenia e comprometimento cognitivo (40).

Somado a essas limitações metodológicas, observa-se que, embora a associação entre sarcopenia e declínio cognitivo tenha sido amplamente investigada, poucos estudos, até o momento, adotaram uma abordagem longitudinal, especialmente em amostras exclusivamente da comunidade (29,84). Essa abordagem é essencial para esclarecer as trajetórias e a direção

entre sarcopenia e declínio da cognição, favorecendo a identificação de marcadores precoces e o desenvolvimento de ações de rastreio e prevenção eficazes.

No contexto das investigações longitudinais, poucos estudos avaliaram prospectivamente a associação entre sarcopenia e declínio cognitivo. Entre eles, destaca-se o estudo de *Salinas-Rodríguez* e colaboradores, conduzido em uma coorte comunitária mexicana composta por 496 adultos com 50 anos ou mais, acompanhados por oito anos (85). Nesse estudo, a presença de sarcopenia esteve associada a pior desempenho cognitivo global ($\beta = -0,57$; IC95%: $-0,93$ a $-0,21$), bem como a maior chance de comprometimento cognitivo leve (OR = 1,74; IC95%: 1,02 a 2,96). De forma consistente, a sarcopenia também se associou ao declínio da memória imediata, da memória tardia e da fluência verbal, domínios fortemente dependentes da integridade hipocampal e das funções executivas. Entretanto, os autores operacionalizaram a sarcopenia de forma dicotômica, combinando BMM com fraqueza ou lentidão da marcha, sem distinguir graus de gravidade funcional. Essa estratégia limita a identificação de possíveis gradientes de risco, uma vez que indivíduos com comprometimento físico leve são analisados conjuntamente com aqueles em estágios mais avançados da síndrome. Ainda assim, análises por componentes demonstraram que a lentidão da marcha apresentou as associações consistentes com o declínio cognitivo, sugerindo que o desempenho físico representa o elo funcional entre a sarcopenia grave e a vulnerabilidade neurocognitiva.

Resultados convergentes foram observados por *Maniscalco* e colaboradores, que acompanharam 2.738 adultos, com média de idade de 67 anos, por um período de dez anos em uma coorte populacional europeia (86). Nesse estudo, a sarcopenia esteve associada a maior risco de declínio da fluência verbal (OR = 1,42; IC95%: 1,18 a 1,70) e da memória (OR = 1,24; IC95%: 1,06 a 1,46). Apesar do maior tamanho amostral e do longo seguimento, a condição também foi tratada de forma binária, sem estratificação por gravidade.

Em conjunto, esses estudos fornecem evidência longitudinal consistente de que a sarcopenia precede e prediz o declínio do desempenho cognitivo, especialmente nos domínios de memória e função executiva. Contudo, a ausência de uma classificação hierárquica baseada no desempenho físico pode levar à subestimação do impacto dos estágios mais graves da doença, nos quais a disfunção muscular e a perda de mobilidade são mais pronunciadas. Nesse sentido, a atualização dos critérios diagnósticos pelo *EWGSOP2*, ao definir a gravidade da sarcopenia a partir do desempenho físico, representa uma oportunidade metodológica.

Em síntese, a literatura existente é marcada pela predominância de estudos transversais, heterogeneidade nos critérios diagnósticos, ausência de estratificação dos estágios da

sarcopenia e inclusão de populações clinicamente heterogêneas, o que limita uma compreensão precisa e comparável da associação entre sarcopenia e declínio cognitivo.

Diante desse panorama, os achados disponíveis permanecem limitados pela predominância de definições dicotômicas da sarcopenia, o que impede avaliar a existência de um gradiente de risco cognitivo ao longo dos diferentes estágios de gravidade da síndrome. Ademais, permanece pouco explorado se a estratificação da sarcopenia, modulada pelo desempenho físico, conforme proposto pelo consenso *EWGSOP2*, permite identificar subgrupos com trajetórias cognitivas distintas ao longo do envelhecimento.

Portanto, diante da relevância clínica e epidemiológica do declínio cognitivo no envelhecimento e do papel funcional da disfunção muscular na vulnerabilidade neurocognitiva, este estudo investigou, em uma perspectiva longitudinal, como os diferentes estágios da sarcopenia, definidos segundo o *EWGSOP2* e operacionalizados por distintos pontos de corte para definir BFM, se associam às trajetórias da cognição global, da memória e da função executiva ao longo de oito anos de acompanhamento.

A adoção de diferentes valores de referência permitiu explorar se a relação entre a sarcopenia e o declínio do desempenho cognitivo se manifesta apenas em estágios mais avançados da fraqueza muscular ou se já é detectável em fases iniciais de redução da força, ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Essa abordagem contribui para o aprimoramento das estratégias de rastreamento e estratificação de risco, favorecendo a identificação de indivíduos em estágios iniciais de risco e o direcionamento de intervenções capazes de preservar a saúde cognitiva.

2. OBJETIVO

Analisar se os estágios da sarcopenia, definidos segundo os critérios do *EWGSOP2* e operacionalizados por diferentes pontos de corte de força de preensão manual para definir BFM, são fatores de risco para o declínio da cognição global e dos domínios memória e função executiva em pessoas de ambos os sexos, com 60 anos ou mais, ao longo de oito anos de acompanhamento.

3. MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal de trajetória, baseado em dados secundários do *ELSA*. A linha de base foi a segunda onda do estudo, realizada em 2004, que incluiu 8.780 participantes. Tal onda foi escolhida como linha de base, pois este foi o primeiro momento em que medidas antropométricas e de desempenho físico, essenciais para a definição da sarcopenia, foram realizadas no Estudo *ELSA* (87,88).

3.2 *English Longitudinal Study of Ageing - ELSA*

O *ELSA* é um estudo longitudinal em painel, de âmbito nacional e em andamento, que acompanha uma coorte representativa de homens e mulheres não institucionalizados, residentes na comunidade inglesa, com idade igual ou superior a 50 anos no início do recrutamento, iniciado em 2002 (87).

O estudo é organizado em fases, denominadas ondas, com coleta de dados realizada a cada dois anos por meio de entrevistas presenciais, nas quais são obtidas informações relativas a características sociodemográficas, condições econômicas, aspectos biológicos e indicadores psicológicos. A cada quatro anos, são realizadas visitas domiciliares conduzidas por equipe de enfermagem, nas quais são coletadas medidas antropométricas, realizados testes de desempenho físico e obtidas amostras para análises laboratoriais. A **Figura 2** ilustra a cronologia das ondas e das coortes do estudo *ELSA*, de 2002 até a atualidade, bem como os respectivos tamanhos amostrais.

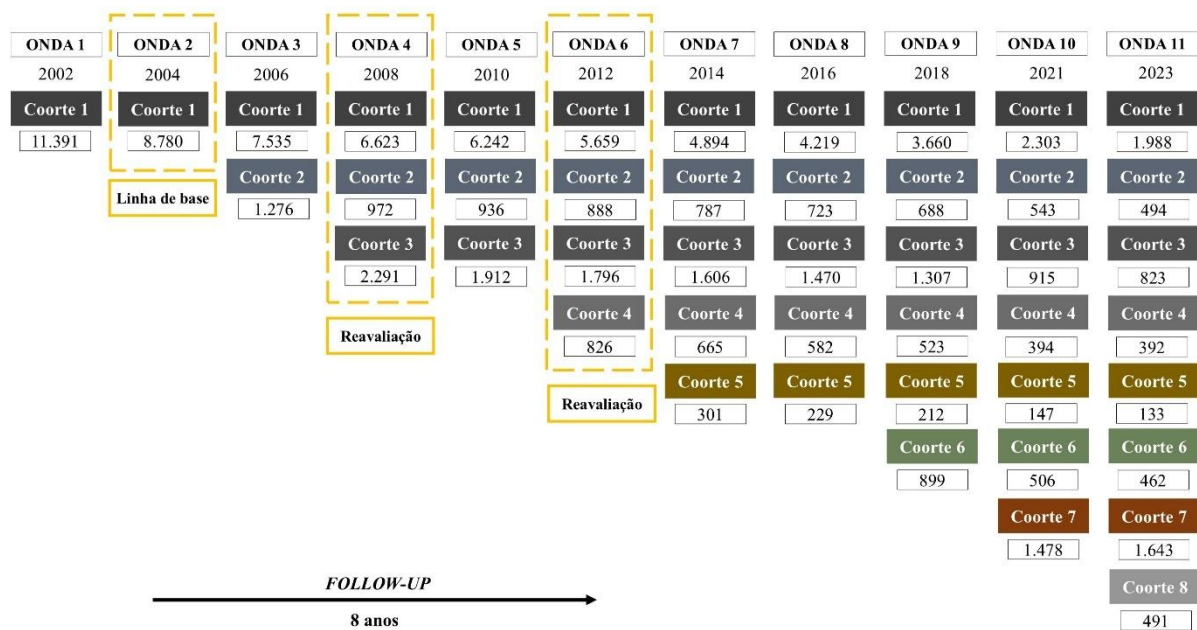


Figura 2. Representação gráfica das ondas e coortes do *ELSA* disponibilizadas ao LEPEN.

Fonte: Autora.

3.3 Amostra

Para este estudo, foram utilizados dados da coorte 1, correspondentes às ondas 2, 4 e 6 do *ELSA*, totalizando oito anos de acompanhamento. Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 60 anos. Consideraram-se elegíveis os indivíduos com dados disponíveis para o diagnóstico da sarcopenia, avaliação do desempenho cognitivo e para as demais variáveis de controle incluídas na análise.

A partir da amostra inicial da linha de base ($n = 8.780$), foram excluídos 2.597 participantes com idade inferior a 60 anos, uma vez que a avaliação do desempenho físico é realizada no *ELSA* apenas a partir dessa faixa etária, resultando em 6.183 participantes elegíveis. Em seguida, foram excluídos 70 participantes com autorrelato de demência e 644 indivíduos com z-escores inferiores a $-1,5$ desvios-padrão nos testes de cognição global, fluência verbal ou memória (14). Após essas exclusões, a amostra passou a totalizar 5.469 participantes.

Posteriormente, foram excluídos 1.168 participantes com dados incompletos nas covariáveis, resultando em uma amostra final na linha de base composta por 4.301 participantes, sendo 2.400 mulheres e 1.901 homens. A **Figura 3** ilustra a estrutura analítica e composição da amostra ao longo do seguimento.

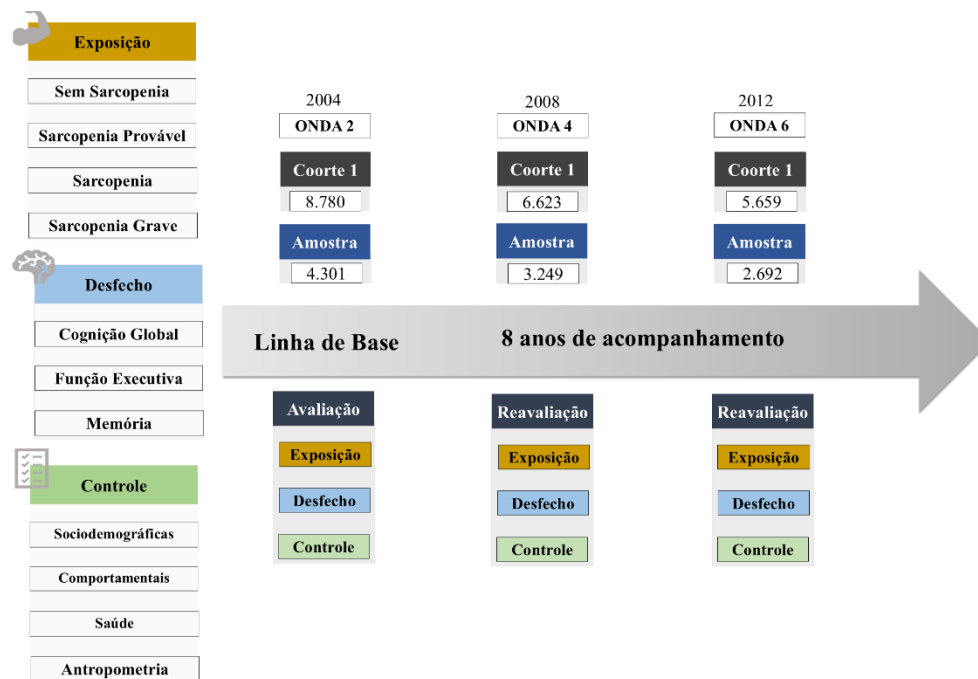


Figura 3. Representação gráfica da estrutura analítica e composição da amostra ao longo do seguimento.

Fonte: Autora.

3.4 Variáveis de Exposição

3.4.1 Força Muscular

A força de prensão manual (FPM) foi avaliada utilizando um dinamômetro de prensão manual (*Smedley*; range: 0–100 kg). O teste foi realizado com o participante em pé, com os braços posicionados ao longo do tronco e cotovelo fletido a 90 graus. O participante foi instruído a apertar o dinamômetro com o máximo de força possível. Foram realizadas três repetições com a mão dominante, respeitando um intervalo de 1 minuto entre as tentativas (87). O valor mais alto foi considerado para a análise. Com o objetivo de verificar se diferentes pontos de corte da FPM utilizados nas definições de sarcopenia modificariam as associações com a função cognitiva e seus domínios, considerou-se BFM quando os valores da FPM foram <36, <32, <30, <27 e <26 kg para homens e <23, <21, <20 e <16 kg para mulheres (34,43–46).

3.4.2 Massa Muscular Esquelética

A massa muscular esquelética (MME) foi determinada utilizando a equação de Lee, desenvolvida e validada com a ressonância magnética de corpo inteiro como método de referência, apresentando coeficiente de determinação ajustado (R^2) de aproximadamente 0,85 para homens e mulheres (89). Após a estimativa da MME, foi calculado o índice de massa muscular esquelética (kg/m^2) (IMME) e considerada BMM quando $\text{IMME} < 9,36 \text{ kg/m}^2$ para homens e $< 6,73 \text{ kg/m}^2$ para mulheres. Os valores de IMME foram definidos de acordo com o percentil 20 da distribuição amostral, uma vez que o *EWGSOP2* recomenda que a BMM seja determinada usando pontos de corte derivados da mesma população de estudo (34,46)

3.4.3 Desempenho Físico

O desempenho físico foi avaliado pela VC, mensurada a partir do menor tempo registrado entre duas medições consecutivas de uma caminhada em ritmo normal ao longo de 2,4 metros em superfície plana (87). Adotou-se o ponto de corte $\leq 0,8 \text{ m/s}$ como indicador de baixo desempenho físico (BDF) (34).

3.4.4 Definição e Diagnóstico da Sarcopenia

Para a definição da sarcopenia foi utilizado o critério proposto pelo *EWGSOP2* utilizando diferentes pontos de corte de FPM para definir BFM. Os participantes que apresentaram somente BFM foram considerados como apresentando provável sarcopenia; os participantes com BFM e BMM foram considerados como sarcopênicos; e aqueles com BFM, BMM e BDF foram considerados como sarcopênicos graves (34).

3.5 Variáveis de Desfecho

A função cognitiva foi avaliada por meio de testes padronizados de memória e função executiva, com base no protocolo do *Health and Retirement Study*, validado e amplamente utilizado em estudos epidemiológicos (90). A memória foi avaliada por meio da evocação imediata e tardia de uma lista de dez palavras. A pontuação final consistiu na soma das palavras

corretamente recordadas nas duas etapas, com escores variando de 0 a 20 (87,91). A função executiva foi avaliada pelo teste de fluência verbal, no qual os participantes nomearam o maior número possível de animais em um minuto, sendo a pontuação igual ao número de animais nomeados (87,91). O escore da cognição global foi obtido pela soma dos escores dos dois domínios (memória e função executiva) com valores mais elevados indicando melhor desempenho (92). Os z-escores da cognição global, da memória e da função executiva foram calculados separadamente para cada estrato de idade (50–59, 60–69, 70–79 e ≥ 80 anos) e escolaridade (0–11, 12–13 e ≥ 14 anos) (92,93). Além disso, foram excluídos os participantes que, no início do estudo, apresentavam desempenho inferior a $-1,5$ desvios-padrão nos escores de cognição global, função executiva ou memória. As médias e os desvios-padrão obtidos na linha de base para cada estrato de idade e escolaridade foram utilizados como referência nas ondas subsequentes, permitindo a padronização das medidas e a avaliação do declínio da cognição global e seus domínios ao longo do tempo (92,94).

3.6 Variáveis de Controle

As variáveis de controle incluídas neste estudo contemplaram fatores sociodemográficos, comportamentais, clínicos e antropométricos previamente associados tanto ao declínio do desempenho cognitivo quanto à sarcopenia (26,95).

3.6.1. Sociodemográficas

As características consideradas incluíram sexo, idade (em anos, variável contínua fixada na linha de base), cor da pele (branca ou não branca), estado civil (com ou sem vida conjugal) e riqueza total, composta pela soma dos ativos financeiros, habitacionais e físicos (joias e obras de arte), categorizada em quintis (17,96,97). O nível educacional foi categorizado de acordo com o sistema inglês em 0 a 11 anos, 12 a 13 anos e mais de 13 anos de escolaridade (92,98).

3.6.2. Comportamentais

As características comportamentais incluíram tabagismo, consumo de álcool e nível de atividade física(99–101). Quanto ao tabagismo os participantes foram classificados como fumantes, ex-fumantes e não fumantes. Quanto ao consumo de álcool os participantes foram

classificados como bebedores raros (até uma vez por semana), frequentes (duas a seis vezes por semana) e diários. O nível de atividade física, avaliado pelo *Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire (PASBAQ)*, classificou os participantes como ativos, quando os mesmos relataram realizar atividade física moderada ou vigorosa em mais de um dia por semana, e como inativos, quando referiram essa prática em até um dia por semana ou apenas atividades leves (102).

3.6.3. Condições Clínicas

As condições clínicas foram avaliadas pelo autorrelato de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite e osteoporose (103–110). Os sintomas depressivos foram avaliados pela escala abreviada de oito itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*, sendo considerado presente quando o escore fosse ≥ 4 pontos (111). A dor em membros inferiores e coluna foi avaliada por autorrelato (sim/não) (87,93). A acuidade visual e auditiva foi caracterizada como boa, regular ou ruim, com base no autorrelato (87,112).

3.6.4. Antropometria

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com o peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2). Os participantes foram classificados como apresentando baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($\geq 18,5 \text{ IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25,0 \text{ IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (113,114).

3.7 Análise Estatística

As características da amostra foram descritas por médias, desvios-padrão e proporções. Para estimar as trajetórias da função cognitiva global, da memória e da função executiva em função dos estágios de sarcopenia, considerando diferentes pontos de corte para definir BFM, foram usados modelos mistos lineares generalizados (MMLG), por meio do comando *xtmixed* no STATA® 17-SE (*StataCorp, College Station, TX, EUA*). Esse modelo foi escolhido porque lida melhor com dados não balanceados e com medidas repetidas. Além disso, esses modelos

permitem a modelagem estatística de alterações dependentes do tempo na variável de desfecho (desempenho cognitivo e seus domínios) e na magnitude das associações entre as variáveis (115,116).

Nos modelos finais, o intercepto estimou a diferença média em z-escore na função cognitiva global e em seus domínios, na linha de base, entre os participantes em função dos estados de sarcopenia. No *slope*, o tempo (em anos) indica o quanto a trajetória da função cognitiva ou de seus domínios declina quando todas as covariáveis eram iguais a zero ou em seus valores médios (ou seja, se o tempo per si é determinante do declínio). A interação entre tempo e cada um dos grupos analisados representa a diferença estimada na taxa anual de declínio da função cognitiva ou de seus domínios entre cada um dos estados de sarcopenia em comparação com seu respectivo grupo de referência (sem sarcopenia). As taxas de declínio da função cognitiva e seus domínios foram comparadas usando coeficientes β e intervalos de confiança (IC) de 95%. Todos os modelos foram ajustados por características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas.

3.8 Aspectos Éticos

O *ELSA* recebeu aprovação ética específica para cada uma de suas ondas de coleta. A Onda 2 foi aprovada pelo *London Multi-Centre Research Ethics Committee* (12 de agosto de 2004; MREC/04/2/006), a Onda 4 pelo *National Hospital for Neurology and Neurosurgery & Institute of Neurology Joint Research Ethics Committee* (12 de outubro de 2007; 07/H0716/48) e a Onda 6 pelo *NRES Committee South Central – Berkshire* (28 de novembro de 2012; 11/SC/0374). Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido antes da participação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta dissertação serão apresentados na forma de artigo.

4.1 Artigo Científico

A sarcopenia e seus estágios são fatores de risco para declínio do desempenho cognitivo em pessoas idosas?

Resumo

Introdução: Ainda são escassas as evidências longitudinais acerca de como a sarcopenia e seus estágios se relacionam com o desempenho cognitivo. **Objetivo:** Analisar a sarcopenia e seus estágios como fatores de risco para declínio da função cognitiva global e seus domínios, considerando diferentes critérios para baixa força muscular (BFM). **Método:** Foram acompanhados, por oito anos, 4.301 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* com idade ≥ 60 anos, sem demência e com desempenho cognitivo (z-escore) $\geq -1,5$ DP na linha de base. A sarcopenia foi definida segundo o *EWGSOP2*, adotando diferentes pontos de corte para BFM (<36 , <32 , <30 , <27 e <26 kg para homens e <23 , <21 , <20 e <16 kg para mulheres). A cognição global, memória e função executiva foram padronizadas em z-escore por idade e escolaridade. Modelos mistos lineares generalizados ajustados por características socioeconômicas, comportamentais e clínicas estimaram as trajetórias da função cognitiva e seus domínios em função dos estágios de sarcopenia. **Resultados:** Somente a sarcopenia grave foi fator de risco para declínio da função cognitiva global e seus domínios, independentemente do critério adotado para definir BFM. Para a cognição global isso significou um declínio que variou de -0.92 a -0.69 DP, dependendo do critério adotado para definir BFM, nos oito anos de acompanhamento. Quanto à função executiva isso significou um declínio que variou de -0.38 a -0.18 DP e quanto à memória um declínio de -0.30 a -0.11 DP nos oito anos de acompanhamento. **Conclusão:** Somente a sarcopenia grave foi fator de risco para declínio da cognição global, memória e função executiva em pessoas idosas. Uma vez que tal risco foi identificado independentemente do critério adotado para definir BFM, é importante que pontos de corte mais altos possam ser usados para identificar pessoas em risco de declínio da função cognitiva precocemente para que intervenções sejam implementadas o mais rapidamente possível.

Palavras-chave: Estudo Longitudinal; *ELSA*; Idoso; Sarcopenia; Cognição.

Introdução

A relação entre o sistema muscular e o sistema nervoso central (SNC) configura um eixo fisiológico bidirecional (1). De um lado, o SNC regula a função muscular por meio de vias eferentes, controlando o recrutamento motor, o metabolismo energético e a síntese proteica (2,3). Do outro, o músculo esquelético atua como um órgão endócrino ativo, liberando miocinas - peptídeos bioativos sintetizados e secretados em resposta à contração muscular - que exercem um papel na modulação do SNC incluindo o humor, o ciclo sono-vigília, o metabolismo de neurotransmissores e o desempenho cognitivo (4–7).

Embora as interações bidirecionais entre os sistemas muscular e nervoso sejam reconhecidas, o termo eixo músculo-cérebro tem ganhado destaque pela relevância translacional do músculo esquelético como tecido-alvo acessível e altamente responsivo a intervenções capazes de modular o SNC, configurando uma estratégia preventiva e terapêutica para os quadros supracitados (5,8,9). No mesmo sentido, alterações na estrutura e função musculoesquelética vêm sendo exploradas como potenciais sinalizadores de disfunções neurobiológicas e cognitivas precoces associadas ao envelhecimento (10–12).

Estudos longitudinais têm analisado a relação entre sarcopenia e cognição(13,14). Por exemplo, Maniscalco e colaboradores acompanharam 2.738 participantes com idade média de 69 anos por uma década e observaram que a sarcopenia, definida pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2)*, foi fator de risco para declínio da função executiva, mas não da memória (15). Entretanto, o estudo não avaliou o desempenho físico, não tendo a categoria de sarcopenia grave analisada em seus modelos (15). Por outro lado, Salinas-Rodríguez e colaboradores, ao acompanharem por nove anos 496 adultos com 50 anos ou mais,

identificaram que a sarcopenia foi fator de risco para o pior desempenho da memória imediata, tardia e da função executiva (16). Contudo, a sarcopenia foi definida pelo consenso do *EWGSOP1* modificado. Além disso, ambos os estudos operacionalizaram a sarcopenia de forma dicotômica, que desconsidera os estágios clínicos preconizado por diretrizes atuais e utilizaram pontos de corte distintos para definir BFM (15–17).

O único estudo longitudinal que considerou os diferentes estágios da sarcopenia foi o de Ramoo e colaboradores, que acompanharam 2.404 participantes com 60 anos ou mais, residentes na zona rural da Malásia durante um ano (18). Os autores verificaram que a sarcopenia grave, definida pelo *Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)*, aumentou em duas vezes o risco de comprometimento cognitivo, avaliado pelo *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, que, infelizmente, não permite discriminar domínios cognitivos específicos (18).

Dessa forma, apesar de algumas evidências de que a sarcopenia aumenta o risco de declínio da função cognitiva, ainda são limitados os estudos que analisam todos os estágios da sarcopenia, considerando diferentes pontos de corte para definir baixa força muscular (BFM) e o risco de declínio da função cognitiva global e seus domínios (13,14,19,20). Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar os estágios da sarcopenia como fatores de risco para declínio da função cognitiva global e dos domínios memória e função executiva usando diferentes pontos de corte para definir a BFM ao longo de oito anos de acompanhamento.

Método

Desenho do estudo e participantes

Este estudo utilizou dados do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, uma coorte em painel representativa de adultos residentes na comunidade inglesa com idade ≥ 50 anos, selecionados por amostragem aleatória. As entrevistas no *ELSA* são realizadas a cada dois anos, enquanto os exames de saúde e testes físicos ocorrem a cada quatro anos por meio de visitas domiciliares (21,22). Para esta análise, adotou-se como linha de base a segunda onda do estudo (2004), composta por 8.780 participantes, por ser a primeira onda a incluir medidas antropométricas e de desempenho físico, fundamentais para a construção da variável sarcopenia. Da amostra inicial, foram excluídos 2.597 participantes com menos de 60 anos, uma vez que a velocidade de caminhada (VC) é avaliada apenas a partir desta faixa etária no *ELSA*, restando 6.183 participantes elegíveis. Em seguida, 70 participantes com autorrelato de demência e 644 com z-escores inferiores a $-1,5$ DP nos testes de cognição global, fluência verbal e memória foram removidos, totalizando 5.469. Posteriormente, 1.168 participantes com dados incompletos nas covariáveis foram excluídos, resultando numa amostra na linha de base de 4.301 participantes (2.400 mulheres e 1.901 homens). Detalhes do processo de seleção da amostra encontram-se representados no fluxograma da **Figura 4**.

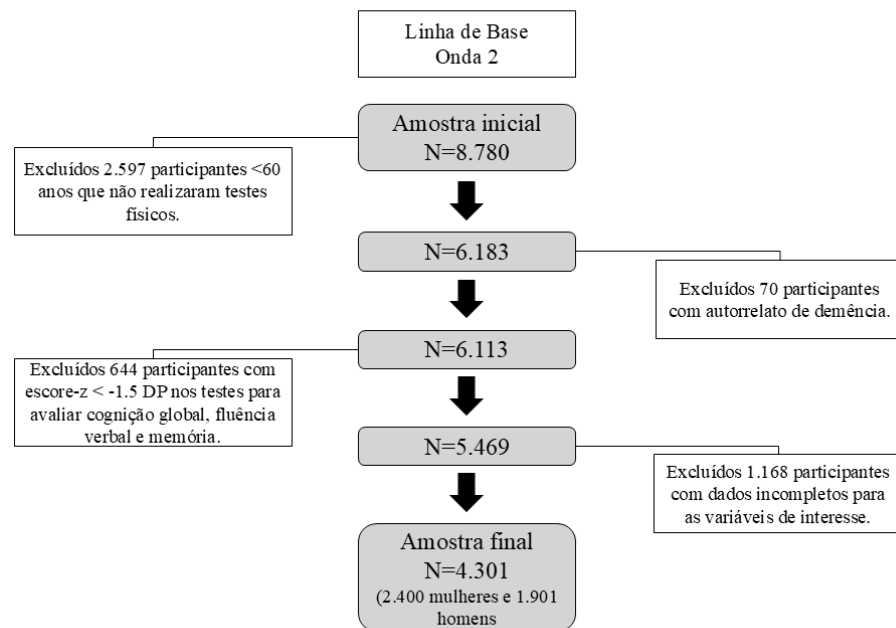


Figura 4. Fluxograma de seleção da amostra do estudo.

Força Muscular

A força de preensão manual (FPM) foi avaliada utilizando um dinamômetro de preensão manual (*Smedley*; range: 0–100 kg). O teste foi realizado com o participante em pé, com os braços posicionados ao longo do tronco e cotovelo fletido a 90 graus. O participante foi instruído a apertar o dinamômetro com o máximo de força possível. Foram realizadas três repetições com a mão dominante, respeitando um intervalo de 1 minuto entre as tentativas (21). O valor mais alto foi considerado para a análise (23). Com o objetivo de verificar se diferentes pontos de corte da FPM utilizados nas definições de sarcopenia modificariam as associações com a função cognitiva e seus domínios, considerou-se BFM quando os valores da FPM foram <36, <32, <30, <27 e <26 kg para homens e <23, <21, <20 e <16 kg para mulheres (17,24–27).

Massa Muscular Esquelética

A massa muscular esquelética (MME) foi determinada utilizando a equação de Lee, desenvolvida e validada com a ressonância magnética de corpo inteiro como método de

referência, apresentando coeficiente de determinação ajustado (R^2) de aproximadamente 0,85 para homens e mulheres (28). Após a estimativa da MME, foi calculado o índice de massa muscular esquelética (kg/m^2) (IMME) e considerada baixa massa muscular (BMM) quando $\text{IMME} < 9,36 \text{ kg/m}^2$ para homens e $< 6,73 \text{ kg/m}^2$ para mulheres. Os valores de IMME foram definidos de acordo com o percentil 20 da distribuição amostral, uma vez que o *EWGSOP2* recomenda que a BMM seja determinada usando pontos de corte derivados da mesma população de estudo (17,24).

Desempenho Físico

O desempenho físico foi avaliado pela VC, mensurada a partir do menor tempo registrado entre duas medições consecutivas de uma caminhada em ritmo normal ao longo de 2,4 metros em superfície plana. Adotou-se o ponto de corte $\leq 0,8 \text{ m/s}$ como indicador de baixo desempenho físico (BDF) (17,21).

Definição e Diagnóstico da Sarcopenia

Para a definição da sarcopenia foi utilizado o critério proposto pelo *EWGSOP2* utilizando diferentes pontos de corte de FPM para definir BFM (17,24–27). Os participantes que apresentaram somente BFM foram considerados como apresentando provável sarcopenia; os participantes com BFM e BMM foram considerados como sarcopênicos; e aqueles com BFM, BMM e BDF foram considerados como sarcopênicos graves (17).

Função Cognitiva

A função cognitiva foi avaliada por meio de testes padronizados de memória e função executiva, com base no protocolo do *Health and Retirement Study*, validado e amplamente utilizado em estudos epidemiológicos (29). A memória foi avaliada por meio da evocação

imediate e tardia de uma lista de dez palavras. A pontuação final consistiu na soma das palavras corretamente recordadas nas duas etapas, com escores variando de 0 a 20 (21,30). A função executiva foi avaliada pelo teste de fluência verbal, no qual os participantes nomearam o maior número possível de animais em um minuto, sendo a pontuação igual ao número de animais nomeados (21,30). O escore da cognição global foi obtido pela soma dos escores dos dois domínios (memória e função executiva) com valores mais elevados indicando melhor desempenho (31). Os z-escores da cognição global, da memória e da função executiva foram calculados separadamente para cada estrato de idade (50–59, 60–69, 70–79 e ≥ 80 anos) e escolaridade (0–11, 12–13 e ≥ 14 anos) (31,32). Além disso, foram excluídos os participantes que, no início do estudo, apresentavam desempenho inferior a $-1,5$ desvios-padrão nos escores de cognição global, função executiva ou memória. As médias e os desvios-padrão obtidos na linha de base para cada estrato de idade e escolaridade foram utilizados como referência nas ondas subsequentes, permitindo a padronização das medidas e a avaliação do declínio da cognição global e seus domínios ao longo do tempo (31,33).

Covariáveis

As covariáveis incluídas na presente análise constituem um amplo espectro de fatores associados ao declínio do desempenho cognitivo, incluindo características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas (34,35).

As características sociodemográficas foram sexo, idade (em anos, contínua e fixada na linha de base), cor da pele (branca ou não branca), estado civil (com ou sem vida conjugal) e riqueza total composta por riqueza financeira, habitacional e física (joias e obras de arte), dividida em quintis, e nível educacional (36–38). O nível educacional foi categorizado de acordo com o sistema inglês em 0 a 11 anos, 12 a 13 anos e maior que 13 anos (31,39). As características

comportamentais incluíram tabagismo, consumo de álcool e nível de atividade física (40–42). Quanto ao tabagismo os participantes foram classificados como fumantes, ex-fumantes e não fumantes. Quanto ao consumo de álcool os participantes foram classificados como bebedores raros (até uma vez por semana), frequentes (duas a seis vezes por semana) e diários. O nível de atividade física, avaliado pelo *Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire (PASBAQ)*, classificou os participantes como ativos, quando os mesmos relataram realizar atividade física moderada ou vigorosa em mais de um dia por semana, e como inativos, quando referiram essa prática em até um dia por semana ou apenas atividades leves (43).

As condições clínicas foram avaliadas pelo autorrelato de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite e osteoporose (44–51). Os sintomas depressivos foram avaliados pela escala abreviada de oito itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*, sendo considerado presente quando o escore fosse ≥ 4 pontos (52). A dor em membros inferiores e coluna foi avaliada por autorrelato (sim/não) (21,32). A acuidade visual e auditiva foi caracterizada como boa, regular ou ruim, com base no autorrelato (21,53). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com o peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2). Os participantes foram classificados como apresentando baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($\geq 18,5 \text{ IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25,0 \text{ IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (54,55).

Análises Estatísticas

As características da amostra foram descritas por médias, desvios-padrão e proporções. Para estimar as trajetórias da função cognitiva global, da memória e da função executiva em função

dos estágios de sarcopenia, considerando diferentes pontos de corte para definir BFM, foram usados MML), por meio do comando *xtmixed* no STATA® 17-SE (*StataCorp, College Station, TX, EUA*). Esse modelo foi escolhido porque lida melhor com dados não balanceados e com medidas repetidas. Além disso, esses modelos permitem a modelagem estatística de alterações dependentes do tempo na variável de desfecho (desempenho cognitivo e seus domínios) e na magnitude das associações entre as variáveis (56,57).

Nos modelos finais, o intercepto estimou a diferença média em z-escore na função cognitiva global e em seus domínios, na linha de base, entre os participantes em função dos estados de sarcopenia. No *slope*, o tempo (em anos) indica o quanto a trajetória da função cognitiva ou de seus domínios declina quando todas as covariáveis eram iguais a zero ou em seus valores médios (ou seja, se o tempo per si é determinante do declínio). A interação entre tempo e cada um dos grupos analisados representa a diferença estimada na taxa anual de declínio da função cognitiva ou de seus domínios entre cada um dos estados de sarcopenia em comparação com seu respectivo grupo de referência (sem sarcopenia). As taxas de declínio da função cognitiva e seus domínios foram comparadas usando coeficientes β e IC95%. Todos os modelos foram ajustados por características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas.

Aspectos Éticos

O *ELSA* recebeu aprovação ética específica para cada uma de suas ondas de coleta. A Onda 2 foi aprovada pelo *London Multi-Centre Research Ethics Committee* (12 de agosto de 2004; MREC/04/2/006), a Onda 4 pelo *National Hospital for Neurology and Neurosurgery & Institute of Neurology Joint Research Ethics Committee* (12 de outubro de 2007; 07/H0716/48) e a Onda 6 pelo *NRES Committee South Central – Berkshire* (28 de novembro de 2012; 11/SC/0374). Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido antes da participação.

Resultados

Dos 4.301 participantes incluídos na linha de base, 3.249 (75%) e 2.692 (63%) foram reavaliados após quatro e oito anos, respectivamente. Na linha de base, a amostra tinha idade média de 70 anos com 55.8% sendo do sexo feminino. A maioria tinha vida conjugal (64.6%), apresentava baixa escolaridade (57.3%) e 22.1% dos participantes estava no quintil mais alto de renda. Quanto às características comportamentais, 51.1% dos participantes eram ex-tabagistas, 40.6% relataram consumo frequente de álcool e 63.0% eram considerados fisicamente ativos. Entre as condições clínicas, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente (52.4%), seguida por osteoartrite (41.0%) e doença cardíaca (25.4%). Quanto ao IMC, 44.2% dos participantes foram classificados com sobrepeso. Todas as características da amostra são apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e antropométricas dos 4.301 participantes do *ELSA* na linha de base (2012).

	Total n = 4.301
Características Sociodemográficas	
Idade, anos (DP)	70.6 ± 7.58
Idade, (%)	
60–69 anos	49.8
70–79 anos	35.0
80 ou mais	15.2
Sexo, feminino (%)	55.8
Estado civil (com vida conjugal), (%)	64.6
Raça (branca), (%)	99.1
Riqueza em quintis, (%)	
Quintil mais elevado de riqueza	22.1
2° Quintil de riqueza	21.0
3° Quintil de riqueza	20.6
4° Quintil de riqueza	19.1
Quintil mais baixo de riqueza	16.1
Não reportado	1.1
Escolaridade, (%)	
> 13 anos	21.9
12 – 13 anos	20.1
0 – 11 anos	57.3
Características Comportamentais	
Nível de atividade física, (%)	
Ativo	63.0
Inativo	37.0
Consumo de álcool por semana, (%)	
Nunca ou raramente	19.1
Frequentemente	40.6
Diariamente	31.4
Não reportado	8.9
Tabagismo, (%)	
Não tabagista	37.1
Ex-tabagista	51.1
Tabagista	11.8
Condições Clínicas	
Hipertensão arterial sistêmica, sim (%)	52.4
Diabetes, sim (%)	9.0
Câncer, sim (%)	9.2
Acidente vascular cerebral, sim (%)	5.2
Doença cardíaca, sim (%)	25.4
Doença pulmonar, sim (%)	19.0
Osteoartrite, sim (%)	41.0
Osteoporose, sim (%)	8.3
Sintomas depressivos, sim (%)	13.3

Visão, (%)	
Bom	86.4
Regular	10.8
Ruim	2.8
Audição, (%)	
Bom	77.1
Regular	17.8
Ruim	5.1
Dor, sim (%)	37.6
Z Escore Cognição Global, (DP)	0.21±0.82
Z Escore Memória, (DP)	0.17±0.87
Z Escore Função Executiva, (DP)	0.20±0.84
Características Antropométricas	
Índice de Massa Corporal, kg/m ² (DP)	27.7 ± 4.7
Eutrofia, (%)	27.1
Baixo peso, (%)	0.8
Sobrepeso, (%)	44.2
Obesidade, (%)	27.9
Sarcopenia	
<26kg ♂ < 16kg ♀, (%)	
Sem Sarcopenia	90.8
Provável Sarcopenia	5.5
Sarcopenia	1.1
Sarcopenia Grave	2.6
<27kg ♂ < 16kg ♀, (%)	
Sem Sarcopenia	90.0
Provável Sarcopenia	6.0
Sarcopenia	1.2
Sarcopenia Grave	2.8
<30kg ♂ < 20kg ♀, (%)	
Sem Sarcopenia	78.9
Provável Sarcopenia	13.3
Sarcopenia	2.7
Sarcopenia Grave	5.1
<32kg ♂ < 21kg ♀, (%)	
Sem Sarcopenia	71.9
Provável Sarcopenia	17.8
Sarcopenia	4.0
Sarcopenia Grave	6.3
<36kg ♂ < 23kg ♀, (%)	
Sem Sarcopenia	57.5
Provável Sarcopenia	28.2
Sarcopenia	6.5
Sarcopenia Grave	7.9
Componentes Diagnósticos da Sarcopenia	
FPM, kg (DP)	
Homem	38.2 ± 8.9
Mulher	22.6 ± 6.2
BFM (FPM <26kg ♂ < 16kg ♀), (%)	9.2

BFM (FPM <27kg ♂ < 16kg ♀), (%)	10.0
BFM (FPM <30kg ♂ < 20kg ♀), (%)	21.1
BFM (FPM <32kg ♂ < 21kg ♀), (%)	28.1
BFM (FPM <36kg ♂ < 23kg ♀), (%)	42.5
Massa Muscular, kg (DP)	
Homem	29.8 ±3.7
Mulher	19.2 ±3.9
IMME, kg/m ² (DP)	
Homem	10.0±1.0
Mulher	7.6±1.3
BMM, kg/m ² (%)	24.0
VC, m/s (DP)	
Homem	0.94±0.3
Mulher	0.86±0.3
BDF (VC≤0,8) m/s), (%)	36.8

Nota: Os dados são apresentados em proporções, médias e desvios padrão. BDF: Baixo desempenho físico; BFM: Baixa força muscular; BMM: Baixa massa muscular; FPM: Força de preensão manual; IMME: Índice de massa muscular esquelética; VC: Velocidade de caminhada.

O uso de diferentes pontos de corte para a definição da BFM resultou em diferentes prevalências de sarcopenia. À medida que os valores de referência foram estabelecidos em níveis progressivamente mais altos, observou-se aumento nas prevalências de provável sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave com redução correspondente da prevalência de participantes não sarcopênicos (**Tabela 2**). Em relação aos componentes da sarcopenia, a prevalência de BFM variou de 9.2 a 42.5% a depender do ponto de corte aplicado. A prevalência de BMM e BDF foi de 24% e 36.8%, respectivamente (**Tabela 2**).

A **Tabela 3** mostra os parâmetros estimados dos modelos mistos lineares generalizados para as mudanças na função cognitiva global e em seus domínios em função dos estágios de sarcopenia no período de oito anos de acompanhamento. No intercepto, entre os grupos analisados, os participantes com provável sarcopenia apresentaram pior desempenho na cognição global, no domínio memória e na função executiva quando comparados aos participantes sem sarcopenia, independente do ponto de corte para definir BFM. Ainda no intercepto, os participantes com

sarcopenia grave apresentaram pior desempenho na cognição global (quando a BFM foi definida pela FPM <30/20, <32/21 e <36/23 kg) e na função executiva (quando a BFM foi definida pela FPM <26/16, <30/20, <32/21 e <36/23 kg) quando comparados aos participantes sem sarcopenia (**Tabela 3**).

A mudança estimada ao longo do tempo na cognição global e na função executiva foi, de modo geral, estável para o grupo de referência (participantes sem sarcopenia) quando todas as demais covariáveis do modelo foram mantidas em zero ou em seus valores médios. Ademais, ao longo dos oito anos de acompanhamento, somente os participantes com sarcopenia grave, independentemente do ponto de corte da FPM para definir BFM, apresentaram maior declínio da cognição global, da função executiva e da memória quando comparados aos participantes sem sarcopenia, mas com magnitudes distintas a depender do ponto de corte adotado para definir BFM (**Tabela 3**).

Tabela 3. Estimativas dos modelos mistos lineares generalizados para o declínio da cognição global, da função executiva e da memória em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo *EWGSOP2*, utilizando diferentes pontos de corte da FPM, durante oito anos de acompanhamento nos 4.301 participantes do *ELSA* (2004–2012).

Parâmetros Estimados (95% IC) (n=4.301)			
	Modelo 1 Cognição Global	Modelo 2 Função Executiva	Modelo 3 Memória
<26kg ♂ < 16kg ♀			
Tempo, Anos	0.077 (0.003 – 0.150)*	0.066 (-0.003 – 0.137)	0.075 (0.014 – 0.136)*
Intercepto			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.212 (-0.319 – -0.105)*	-0.223 (-0.334 – -0.113)*	-0.154 (-0.259 – -0.049)*
Sarcopenia	0.047 (-0.181 – 0.277)	-0.113 (-0.349 – 0.123)	0.189 (-0.034 – 0.414)
Sarcopenia Grave	-0.101 (-0.259 – 0.056)	-0.206 (-0.369 – -0.042)*	-0.049 (-0.204 – 0.104)
Slope			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.000 (-0.024 – 0.024)	0.016 (-0.008 – 0.040)	0.015 (-0.005 – 0.037)
Sarcopenia	-0.019 (-0.067 – 0.028)	0.012 (-0.035 – 0.061)	-0.031 (-0.074 – 0.011)
Sarcopenia Grave	-0.085 (-0.120 – -0.049) *	-0.039 (-0.076 – -0.002) *	-0.047 (-0.079 – -0.016)*
<27kg ♂ < 16kg ♀			
Tempo, Anos	0.069 (-0.003 – 0.142)	0.061 (-0.009 – 0.131)	0.073 (0.011 – 0.134)*
Intercepto			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.198 (-0.301 – -0.095)*	-0.216 (-0.321 – -0.110)*	-0.132 (-0.232 – -0.031)*
Sarcopenia	0.049 (-0.170 – 0.270)	-0.089 (-0.316 – 0.137)	0.172 (-0.042 – 0.388)
Sarcopenia Grave	-0.101 (-0.253 – 0.051)	-0.194 (-0.352 – -0.036)	-0.057 (-0.206 – 0.091)
Slope			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.005 (-0.028 – 0.017)	0.012 (-0.011 – 0.035)	0.010 (-0.010 – 0.030)
Sarcopenia	-0.021 (-0.067 – 0.024)	0.005 (-0.041 – 0.052)	-0.031 (-0.073 – 0.009)
Sarcopenia Grave	-0.091 (-0.125 – -0.057)*	-0.047 (-0.084 – -0.011)*	-0.046 (-0.076 – -0.015)*

<30kg ♂ < 20kg ♀			
Tempo, Anos	0.071 (-0.002 – 0.146)	0.063 (-0.007 – 0.134)	0.072 (0.010 – 0.134)*
Intercepto			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.101 (-0.176 – -0.026)*	-0.119 (-0.196 – -0.042)*	-0.060 (-0.133 – 0.129)
Sarcopenia	0.016 (-0.132 – 0.164)	-0.069 (-0.222 – 0.083)	0.122 (-0.023 – 0.267)
Sarcopenia Grave	-0.127 (-0.250 – -0.005)*	-0.220 (-0.347 – -0.094)*	-0.067 (-0.0187 – 0.053)
Slope			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.002 (-0.019 – 0.015)	0.004 (-0.013 – 0.021)	-0.002 (-0.018 – 0.012)
Sarcopenia	-0.003 (-0.036 – 0.029)	0.004 (-0.028 – 0.037)	-0.018 (-0.047 – 0.011)
Sarcopenia Grave	-0.063 (-0.091 – -0.035)*	-0.023 (-0.052 – 0.005)	-0.026 (-0.051 – -0.001)*
<32kg ♂ < 21kg ♀			
Tempo, Anos	0.063 (-0.011 – 0.137)	0.060 (-0.011 – 0.132)	0.065 (0.002 – 0.127)*
Intercepto			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.117 (-0.185 – -0.050)*	-0.121 (-0.191 – -0.052)*	-0.092 (-0.158 – -0.026)*
Sarcopenia	-0.028 (-0.157 – 0.100)	-0.096 (-0.229 – 0.035)	0.106 (-0.020 – 0.232)
Sarcopenia Grave	-0.147 (-0.263 – -0.032)*	-0.225 (-0.345 – -0.106)*	-0.070 (-0.183 – 0.043)
Slope			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.005 (0.021 – 0.009)	-0.001 (-0.171 – 0.014)	-0.002 (-0.016 – 0.011)
Sarcopenia	-0.010 (-0.038 – 0.018)	0.001 (-0.027 – 0.029)	-0.018 (-0.043 – 0.007)
Sarcopenia Grave	-0.073 (-0.100 – -0.046)*	-0.028 (-0.056 – -0.000)*	-0.035 (-0.059 – -0.011)*
<36kg ♂ < 23kg ♀			
Tempo, Anos	0.071 (-0.002 – 0.145)	0.065 (-0.006 – 0.137)	0.064 (0.002 – 0.126) *
Intercepto			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência
Provável Sarcopenia	-0.117 (-0.177 – -0.058)*	-0.131 (-0.191 – -0.070)*	-0.064 (-0.122 – -0.006)*
Sarcopenia	-0.013 (-0.123 – 0.095)	-0.047 (-0.159 – 0.064)	0.054 (-0.052 – 0.161)
Sarcopenia Grave	-0.170 (-0.282 – -0.059)*	-0.238 (-0.353 – -0.123)*	-0.084 (-0.194 – 0.024)
Slope			
Sem Sarcopenia	Referência	Referência	Referência

Provável Sarcopenia	0.001 (-0.012 – 0.016)	0.006 (-0.007 – 0.020)	-0.007 (-0.019 – 0.005)
Sarcopenia	-0.019 (-0.044 – 0.005)	0.010 (-0.034 – 0.014)	-0.013 (-0.036 – 0.008)
Sarcopenia Grave	-0.070 (-0.097 – -0.044)*	-0.027 (-0.054 – -0.001)*	-0.035 (-0.058 – -0.011)*

Notas: Modelos ajustados por idade, sexo, cor da pele, estado civil, riqueza, escolaridade, fumo, consumo de álcool, nível de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite, osteoporose, sintomas depressivos, dor, acuidade visual, acuidade auditiva e índice de massa corporal. (*) $p < 0,05$.

As taxas de declínio anual da cognição global para os participantes com sarcopenia grave foram as seguintes: -0.085 DP/ano (FPM <26/<16 kg); -0.091 DP/ano (FPM <27/<16 kg); -0.063 DP/ano (FPM <30/<20 kg); -0.073 DP/ano (FPM <32/<21 kg) e -0.070 DP/ano (FPM <36/<23 kg) (**Tabela 3 e Figura 5**). Isso correspondeu a um declínio ao longo dos oito anos de -0.88 DP, -0.92 DP, -0.69 DP, -0.74 DP e -0.72 DP, respectivamente (**Tabela 4**).

Tabela 4. Valores preditos médios anuais do desempenho da cognição global em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo *EWGSOP2*, utilizando diferentes pontos de corte da FPM, durante oito anos de acompanhamento em 4.301 participantes do *ELSA* (2004–2012).

< 26kg ♂ < 16kg ♀								
Cognição Global	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.250	0.223 – 0.277	0.037	-0.067 – 0.141	0.297	0.069 – 0.526	0.148	-0.008 – 0.308
1º ano	0.225	0.200 – 0.250	0.011	-0.079 – 0.102	0.253	0.055 – 0.451	0.038	-0.096 – 0.172
2º ano	0.200	0.175 – 0.225	-0.014	-0.096 – 0.067	0.208	0.033 – 0.383	-0.072	-0.191 – 0.047
3º ano	0.175	0.149 – 0.201	-0.040	-0.119 – 0.038	0.164	0.001 – 0.327	-0.182	-0.295 – -0.068
4º ano	0.150	0.121 – 0.180	-0.066	-0.148 – 0.016	0.119	-0.045 – 0.284	-0.292	-0.409 – -0.175
5º ano	0.125	0.092 – 0.160	-0.092	-0.183 – -0.000	0.075	-0.104 – 0.254	-0.402	-0.532 – -0.271
6º ano	0.101	0.062 – 0.140	-0.118	-0.222 – -0.012	0.030	-0.173 – 0.234	-0.512	-0.662 – -0.362
7º ano	0.076	0.032 – 0.120	-0.143	-0.265 – -0.022	-0.014	-0.249 – 0.221	-0.622	-0.796 – -0.447
8º ano	0.051	0.001 – 0.101	-0.169	-0.309 – -0.029	-0.058	-0.330 – 0.213	-0.732	-0.933 – -0.530
< 27kg ♂ < 16kg ♀								
Cognição Global	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.250	0.223 – 0.277	0.051	-0.048 – 0.151	0.299	0.080 – 0.518	0.148	-0.001 – 0.298
1º ano	0.226	0.201 – 0.251	0.022	-0.065 – 0.110	0.254	0.065 – 0.444	0.033	-0.097 – 0.163
2º ano	0.202	0.177 – 0.227	-0.007	-0.085 – 0.072	0.210	0.042 – 0.377	-0.082	-0.199 – 0.034
3º ano	0.178	0.152 – 0.205	-0.036	-0.111 – 0.040	0.165	0.008 – 0.321	-0.199	-0.309 – -0.087
4º ano	0.155	0.125 – 0.184	-0.065	-0.144 – 0.015	0.120	-0.038 – 0.277	-0.313	-0.428 – -0.199
5º ano	0.131	0.097 – 0.165	-0.094	-0.182 – -0.005	0.075	-0.097 – 0.247	-0.429	-0.557 – -0.301
6º ano	0.107	0.068 – 0.146	-0.123	-0.225 – -0.020	0.030	-0.166 – 0.226	-0.544	-0.692 – -0.397
7º ano	0.084	0.039 – 0.128	-0.152	-0.270 – -0.033	-0.015	-0.241 – 0.211	-0.660	-0.831 – -0.488
8º ano	0.060	0.010 – 0.110	-0.181	-0.316 – -0.045	-0.060	-0.321 – 0.202	-0.775	-0.973 – -0.578
< 30kg ♂ < 20kg ♀								
Cognição Global	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.254	0.225 – 0.283	0.153	0.084 – 0.222	0.270	0.124 – 0.416	0.126	0.008 – 0.245

1º ano	0.231	0.205 – 0.258	0.128	0.067 – 0.188	0.244	0.117 – 0.371	0.040	-0.063 – 0.143
2º ano	0.208	0.182 – 0.235	0.103	0.047 – 0.158	0.218	0.105 – 0.331	-0.047	-0.141 – 0.046
3º ano	0.185	0.157 – 0.213	0.078	0.023 – 0.132	0.192	0.084 – 0.300	-0.134	-0.224 – -0.044
4º ano	0.162	0.130 – 0.194	0.053	-0.005 – 0.110	0.165	0.054 – 0.277	-0.221	-0.315 – -0.127
5º ano	0.139	0.102 – 0.176	0.027	-0.037 – 0.092	0.139	0.015 – 0.263	-0.308	-0.412 – -0.203
6º ano	0.116	0.073 – 0.158	0.003	-0.072 – 0.077	0.113	-0.029 – 0.256	-0.394	-0.515 – -0.274
7º ano	0.093	0.044 – 0.142	-0.023	-0.109 – 0.063	0.087	-0.078 – 0.252	-0.481	-0.621 – -0.342
8º ano	0.070	0.014 – 0.125	-0.048	-0.146 – 0.051	0.061	-0.130 – 0.251	-0.568	-0.728 – -0.408

< 32kg ♂ < 21kg ♀								
Cognição Global	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.265	0.235 – 0.295	0.147	0.087 – 0.207	0.237	0.112 – 0.361	0.117	0.007 – 0.227
1º ano	0.246	0.218 – 0.274	0.122	0.069 – 0.175	0.207	0.099 – 0.316	0.025	-0.071 – 0.121
2º ano	0.227	0.199 – 0.255	0.097	0.049 – 0.146	0.178	0.080 – 0.276	-0.067	-0.154 – 0.020
3º ano	0.208	0.178 – 0.238	0.072	0.024 – 0.120	0.149	0.055 – 0.242	-0.160	-0.244 – -0.075
4º ano	0.189	0.155 – 0.222	0.047	-0.004 – 0.098	0.119	0.022 – 0.217	-0.252	-0.341 – -0.162
5º ano	0.169	0.130 – 0.209	0.022	-0.035 – 0.079	0.090	-0.018 – 0.198	-0.344	-0.445 – -0.243
6º ano	0.150	0.105 – 0.196	-0.003	-0.069 – 0.063	0.061	-0.063 – 0.186	-0.436	-0.552 – -0.320
7º ano	0.131	0.079 – 0.183	-0.028	-0.104 – 0.049	0.031	-0.112 – 0.175	-0.528	-0.663 – -0.394
8º ano	0.112	0.053 – 0.171	-0.053	-0.140 – 0.035	0.002	-0.163 – 0.167	-0.621	-0.775 – -0.466

< 36kg ♂ < 23kg ♀								
Cognição Global	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.280	0.246 – 0.314	0.162	0.114 – 0.211	0.267	0.164 – 0.370	0.110	0.007 – 0.212
1º ano	0.261	0.230 – 0.293	0.145	0.103 – 0.188	0.229	0.138 – 0.319	0.020	-0.070 – 0.110
2º ano	0.243	0.212 – 0.273	0.129	0.089 – 0.169	0.190	0.109 – 0.271	-0.070	-0.151 – 0.011
3º ano	0.224	0.190 – 0.257	0.112	0.071 – 0.152	0.152	0.073 – 0.230	-0.160	-0.239 – -0.081
4º ano	0.205	0.167 – 0.243	0.095	0.051 – 0.138	0.113	0.031 – 0.195	-0.250	-0.333 – -0.166
5º ano	0.186	0.142 – 0.230	0.078	0.051 – 0.139	0.075	-0.017 – 0.167	-0.339	-0.433 – -0.245
6º ano	0.167	0.116 – 0.218	0.061	0.028 – 0.128	0.036	-0.069 – 0.142	-0.430	-0.537 – -0.321
7º ano	0.148	0.090 – 0.207	0.044	0.003 – 0.118	-0.002	-0.124 – 0.120	-0.520	-0.644 – -0.394
8º ano	0.129	0.063 – 0.196	0.027	-0.022 – 0.110	-0.040	-0.180 – 0.100	-0.609	-0.753 – -0.465

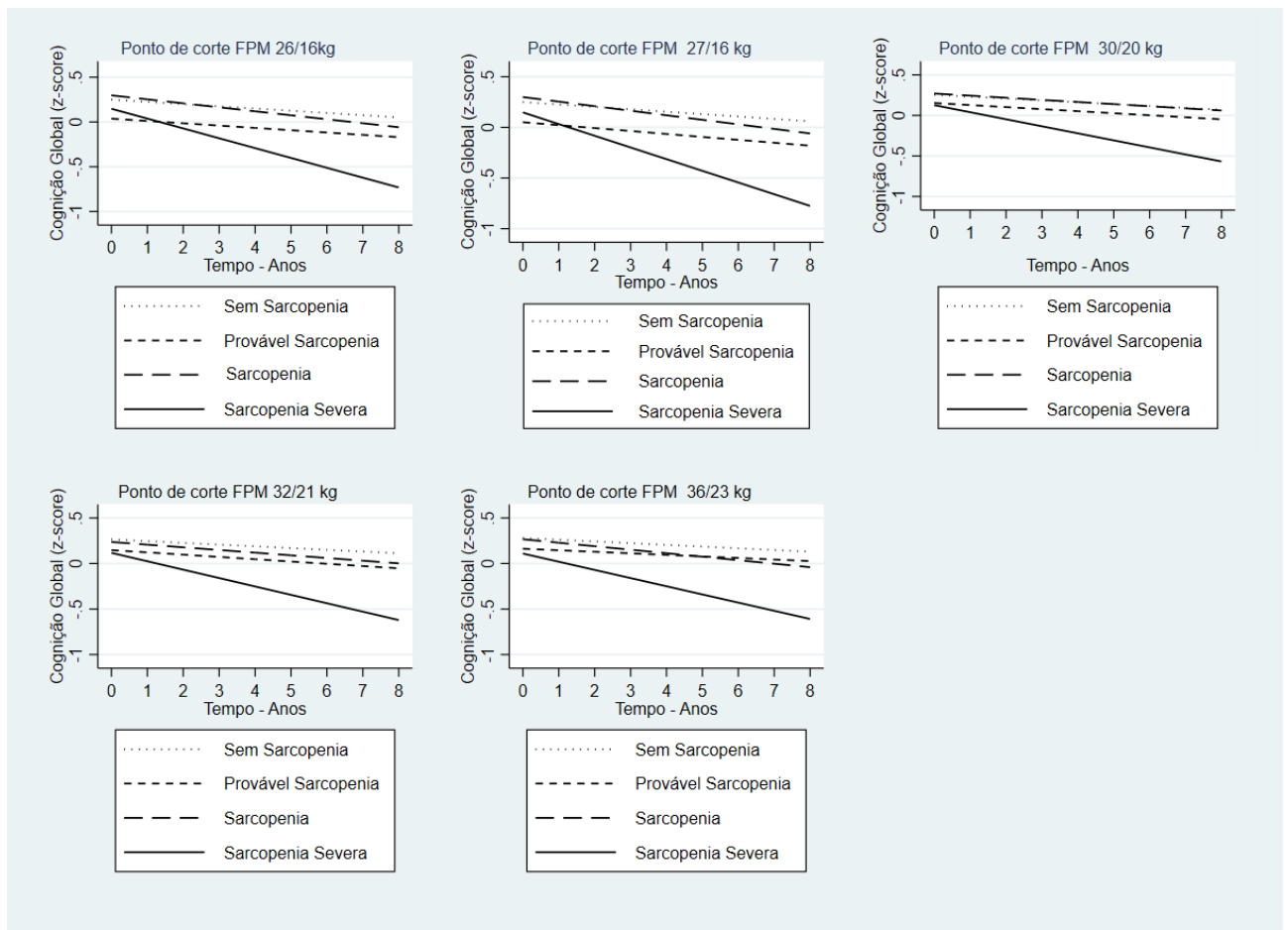


Figura 5. Trajetória do desempenho cognitivo global (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo *EWGSOP2*, considerando diferentes pontos de corte para BFM, ajustados por idade, sexo, cor da pele, estado civil, riqueza, escolaridade, fumo, consumo de álcool, nível de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite, osteoporose, sintomas depressivos, dor, acuidade visual, acuidade auditiva e índice de massa corporal. *ELSA* (2004–2012).

As taxas de declínio anual da função executiva para os participantes com sarcopenia grave foram as seguintes: -0.039 DP/ano (FPM <26/<16 kg); -0.047 DP/ano (FPM <27/<16 kg); -0.028 DP/ano (FPM <32/<21 kg) e -0.027 DP/ano (FPM <36/<23 kg) (**Tabela 3 e Figura 6**). Isso correspondeu a um declínio ao longo dos oito anos de -0.30 DP, -0.28 DP, -0.17 DP e -0.14 DP, respectivamente (**Tabela 5**).

Tabela 5. Valores preditos médios anuais do desempenho da função executiva em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo *EWGSOP2*, utilizando diferentes pontos de corte da FPM, durante oito anos de acompanhamento em 4.301 participantes do *ELSA* (2004–2012).

< 26kg ♂ < 16kg ♀								
Função Executiva	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.190	0.162 – 0.218	-0.034	-0.141 – 0.073	0.077	-0.158 – 0.312	-0.016	-0.177 – 0.145
1º ano	0.189	0.163 – 0.215	-0.019	-0.112 – 0.074	0.089	-0.115 – 0.292	-0.056	-0.195 – 0.082
2º ano	0.188	0.163 – 0.213	-0.004	-0.087 – 0.080	0.100	-0.079 – 0.280	-0.097	-0.220 – 0.026
3º ano	0.187	0.160 – 0.213	0.011	-0.069 – 0.091	0.112	-0.053 – 0.278	-0.137	-0.254 – -0.020
4º ano	0.186	0.157 – 0.215	0.026	-0.057 – 0.110	0.124	-0.042 – 0.290	-0.178	-0.300 – -0.056
5º ano	0.185	0.152 – 0.217	0.026	-0.057 – 0.109	0.136	-0.044 – 0.316	-0.218	-0.356 – -0.081
6º ano	0.184	0.147 – 0.221	0.041	-0.050 – 0.162	0.148	-0.056 – 0.352	-0.259	-0.418 – -0.099
7º ano	0.183	0.141 – 0.225	0.056	-0.051 – 0.193	0.160	-0.077 – 0.396	-0.299	-0.486 – -0.113
8º ano	0.182	0.134 – 0.229	0.086	-0.055 – 0.227	0.171	-0.102 – 0.444	-0.340	-0.556 – -0.124
< 27kg ♂ < 16kg ♀								
Função Executiva	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.190	0.162 – 0.218	-0.025	-0.128 – 0.077	0.100	-0.125 – 0.326	-0.004	-0.159 – 0.151
1º ano	0.190	0.164 – 0.216	-0.013	-0.103 – 0.076	0.106	-0.089 – 0.301	-0.052	-0.186 – 0.082
2º ano	0.190	0.164 – 0.215	-0.001	-0.082 – 0.079	0.111	-0.061 – 0.283	-0.100	-0.220 – 0.020
3º ano	0.190	0.163 – 0.216	0.011	-0.066 – 0.088	0.116	-0.043 – 0.275	-0.148	-0.220 – 0.020
4º ano	0.189	0.160 – 0.219	0.023	-0.058 – 0.103	0.121	-0.038 – 0.280	-0.195	-0.317 – -0.074
5º ano	0.189	0.156 – 0.222	0.023	-0.058 – 0.103	0.126	-0.046 – 0.298	-0.243	-0.380 – -0.107
6º ano	0.189	0.152 – 0.226	0.035	-0.055 – 0.124	0.131	-0.064 – 0.327	-0.291	-0.449 – -0.133
7º ano	0.189	0.146 – 0.231	0.047	-0.060 – 0.177	0.136	-0.089 – 0.362	-0.339	-0.523 – -0.154
8º ano	0.189	0.141 – 0.236	0.059	-0.065 – 0.207	0.142	-0.119 – 0.403	-0.387	-0.600 – -0.173
< 30kg ♂; < 20kg ♀								
Função Executiva	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.199	0.169 – 0.229	0.079	0.008 – 0.151	0.129	-0.021 – 0.279	-0.022	-0.145 – 0.100
1º ano	0.200	0.171 – 0.227	0.084	0.021 – 0.146	0.134	0.004 – 0.264	-0.045	-0.152 – 0.061

2º ano	0.200	0.172 – 0.227	0.089	0.032 – 0.145	0.139	0.023 – 0.254	-0.068	-0.164 – 0.027
3º ano	0.200	0.172 – 0.229	0.093	0.038 – 0.148	0.144	0.035 – 0.252	-0.092	-0.184 – 0.027
4º ano	0.201	0.169 – 0.232	0.098	0.040 – 0.155	0.149	0.038 – 0.260	-0.115	-0.211 – -0.018
5º ano	0.201	0.165 – 0.237	0.102	0.038 – 0.166	0.154	0.032 – 0.275	-0.138	-0.246 – -0.030
6º ano	0.201	0.161 – 0.242	0.107	0.034 – 0.180	0.159	0.020 – 0.297	-0.161	-0.285 – -0.037
7º ano	0.202	0.155 – 0.249	0.111	0.027 – 0.196	0.164	0.003 – 0.324	-0.184	-0.328 – -0.040
8º ano	0.202	0.150 – 0.255	0.116	0.019 – 0.213	0.169	-0.016 – 0.354	-0.207	-0.373 – -0.041

< 32kg ♂ < 21kg ♀

Função Executiva	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.208	0.177 – 0.240	0.087	0.025 – 0.149	0.112	-0.017 – 0.240	-0.017	-0.131 – 0.096
1º ano	0.211	0.182 – 0.240	0.088	0.034 – 0.143	0.116	0.004 – 0.228	-0.043	-0.142 – 0.056
2º ano	0.214	0.186 – 0.243	0.090	0.040 – 0.139	0.120	0.020 – 0.220	-0.069	-0.158 – 0.021
3º ano	0.217	0.187 – 0.247	0.091	0.043 – 0.140	0.124	0.029 – 0.218	-0.095	-0.182 – -0.008
4º ano	0.220	0.187 – 0.253	0.093	0.042 – 0.144	0.128	0.031 – 0.225	-0.120	-0.213 – -0.028
5º ano	0.223	0.185 – 0.261	0.094	0.038 – 0.151	0.132	0.025 – 0.238	-0.146	-0.250 – -0.043
6º ano	0.226	0.182 – 0.269	0.096	0.031 – 0.160	0.136	0.014 – 0.257	-0.172	-0.291 – -0.052
7º ano	0.229	0.179 – 0.278	0.097	0.023 – 0.172	0.140	0.014 – 0.257	-0.198	-0.336 – -0.059
8º ano	0.232	0.176 – 0.288	0.099	0.013 – 0.184	0.144	-0.000 – 0.280	-0.223	-0.383 – -0.064

< 36kg ♂ < 23kg ♀

Função Executiva	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia Grave	
Linha de base	0.227	0.191 – 0.262	0.096	0.046 – 0.146	0.179	0.073 – 0.285	-0.012	-0.118 – 0.094
1º ano	0.229	0.196 – 0.261	0.104	0.060 – 0.148	0.171	0.079 – 0.264	-0.038	-0.133 – 0.057
2º ano	0.231	0.199 – 0.262	0.112	0.072 – 0.153	0.163	0.080 – 0.246	-0.064	-0.154 – 0.026
3º ano	0.233	0.200 – 0.266	0.121	0.080 – 0.161	0.155	0.076 – 0.234	-0.090	-0.181 – 0.001
4º ano	0.235	0.198 – 0.272	0.129	0.086 – 0.173	0.147	0.066 – 0.229	-0.116	-0.214 – -0.018
5º ano	0.237	0.194 – 0.279	0.138	0.089 – 0.186	0.139	0.050 – 0.229	-0.142	-0.252 – -0.032
6º ano	0.239	0.190 – 0.288	0.146	0.090 – 0.202	0.131	0.028 – 0.234	-0.168	-0.294 – -0.043
7º ano	0.241	0.185 – 0.297	0.155	0.091 – 0.218	0.123	0.005 – 0.241	-0.194	-0.339 – -0.050
8º ano	0.243	0.180 – 0.307	0.163	0.090 – 0.236	0.115	-0.021 – 0.252	-0.219	-0.387 – -0.052

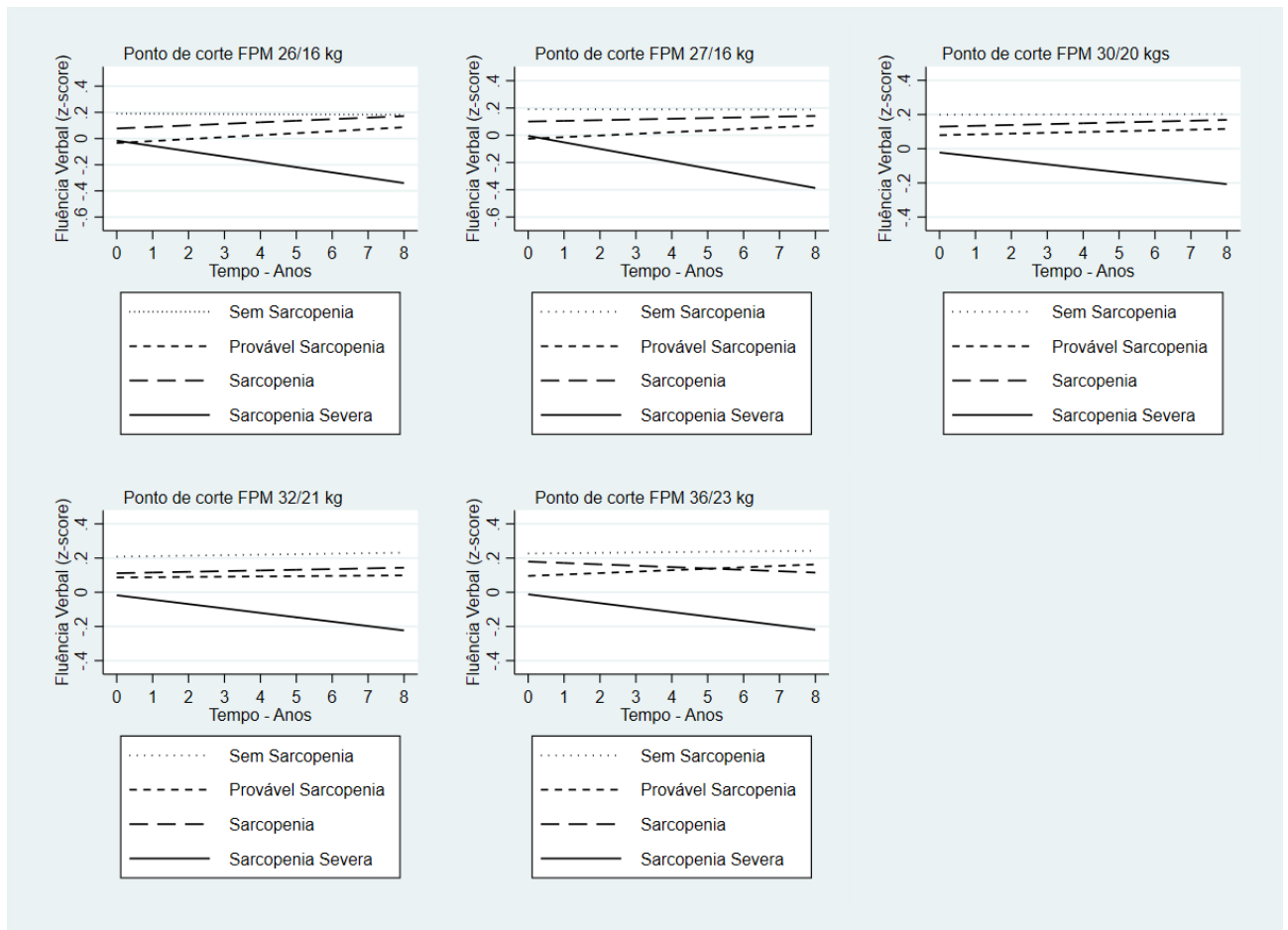


Figura 6. Trajetória do desempenho da função executiva (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo EWGSOP2, considerando diferentes pontos de corte para BFM, ajustados por idade, sexo, cor da pele, estado civil, riqueza, escolaridade, fumo, consumo de álcool, nível de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite, osteoporose, sintomas depressivos, dor, acuidade visual, acuidade auditiva e índice de massa corporal. *ELSA* (2004–2012).

As taxas de declínio anual da memória para os participantes com sarcopenia grave foram as seguintes: -0.047 DP/ano (FPM <26/<16 kg); -0.046 DP/ano (FPM <27/<16 kg); -0.026 DP/ano (FPM <30/<20 kg); -0.035 DP/ano (FPM <32/<21 kg) e -0.035 DP/ano (FPM <36/<23 kg) (**Tabela 3** e **Figura 7**). Isso correspondeu a um declínio ao longo dos oito anos de -0.32 DP, -0.38 DP, -0.18 DP, -0.20 DP e -0.20 DP, respectivamente (**Tabela 6**).

Tabela 6. Valores preditos médios anuais do desempenho da memória em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo *EWGSOP2*, utilizando diferentes pontos de corte da FPM, durante oito anos de acompanhamento em 4.301 participantes do *ELSA* (2004–2012).

< 26kg ♂ < 16kg ♀								
Memória	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia grave	
Linha de base	0.194	0.168 – 0.221	0.040	-0.062 – 0.142	0.384	0.161 – 0.607	0.145	-0.008 – 0.297
1º ano	0.204	0.180 – 0.229	0.066	-0.023 – 0.154	0.362	0.169 – 0.556	0.107	-0.025 – 0.239
2º ano	0.214	0.191 – 0.238	0.091	0.013 – 0.170	0.341	0.171 – 0.510	0.069	-0.047 – 0.185
3º ano	0.224	0.201 – 0.248	0.117	0.044 – 0.191	0.319	0.164 – 0.473	0.031	-0.076 – 0.137
4º ano	0.234	0.209 – 0.260	0.143	0.069 – 0.217	0.297	0.148 – 0.447	-0.007	-0.113 – 0.099
5º ano	0.244	0.216 – 0.273	0.169	0.089 – 0.248	0.275	0.119 – 0.432	-0.045	-0.158 – 0.068
6º ano	0.255	0.223 – 0.286	0.195	0.105 – 0.284	0.254	0.080 – 0.427	-0.083	-0.211 – 0.045
7º ano	0.265	0.229 – 0.300	0.221	0.118 – 0.323	0.232	0.033 – 0.431	-0.121	-0.268 – 0.027
8º ano	0.275	0.234 – 0.315	0.246	0.128 – 0.365	0.210	-0.019 – 0.439	-0.159	-0.329 – 0.012

< 27kg ♂ < 16kg ♀								
Memória	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia grave	
Linha de base	0.194	0.167 – 0.220	0.062	-0.036 – 0.159	0.366	0.152 – 0.581	0.136	-0.011 – 0.283
1º ano	0.204	0.180 – 0.229	0.083	-0.003 – 0.168	0.345	0.159 – 0.531	0.101	-0.027 – 0.228
2º ano	0.215	0.192 – 0.238	0.103	0.028 – 0.179	0.324	0.161 – 0.487	0.065	-0.047 – 0.178
3º ano	0.226	0.202 – 0.249	0.124	0.053 – 0.195	0.302	0.154 – 0.450	0.030	-0.075 – 0.134
4º ano	0.236	0.211 – 0.262	0.145	0.074 – 0.216	0.281	0.138 – 0.424	-0.006	-0.110 – 0.098
5º ano	0.247	0.218 – 0.275	0.166	0.089 – 0.243	0.259	0.109 – 0.410	-0.042	-0.153 – 0.070
6º ano	0.257	0.225 – 0.289	0.187	0.100 – 0.273	0.238	0.071 – 0.405	-0.077	-0.203 – 0.048
7º ano	0.268	0.232 – 0.304	0.207	0.108 – 0.307	0.217	0.025 – 0.408	-0.113	-0.257 – 0.032
8º ano	0.278	0.238 – 0.319	0.228	0.114 – 0.343	0.195	-0.025 – 0.416	-0.148	-0.315 – 0.018

< 30kg ♂ < 20kg ♀								
Memória	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia grave	
Linha de base	0.194	0.165 – 0.222	0.133	0.066 – 0.201	0.316	0.174 – 0.459	0.127	0.011 – 0.242
1º ano	0.206	0.180 – 0.232	0.143	0.083 – 0.202	0.310	0.186 – 0.434	0.112	0.011 – 0.213
2º ano	0.218	0.193 – 0.243	0.152	0.098 – 0.205	0.304	0.194 – 0.414	0.098	0.008 – 0.188
3º ano	0.230	0.204 – 0.256	0.161	0.110 – 0.212	0.298	0.196 – 0.399	0.084	-0.000 – 0.167

4º ano	0.242	0.214 – 0.270	0.170	0.119 – 0.222	0.292	0.191 – 0.393	0.069	-0.015 – 0.154
5º ano	0.254	0.223 – 0.285	0.180	0.124 – 0.236	0.286	0.177 – 0.394	0.055	-0.036 – 0.146
6º ano	0.266	0.231 – 0.301	0.189	0.126 – 0.252	0.280	0.157 – 0.402	0.041	-0.062 – 0.143
7º ano	0.278	0.238 – 0.318	0.198	0.126 – 0.271	0.273	0.133 – 0.414	0.026	-0.092 – 0.144
8º ano	0.290	0.245 – 0.335	0.208	0.125 – 0.290	0.267	0.106 – 0.429	0.012	-0.124 – 0.147

< 32kg ♂ < 21kg ♀								
Memória	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia grave	
Linha de base	0.202	0.172 – 0.232	0.110	0.051 – 0.169	0.308	0.186 – 0.430	0.132	0.024 – 0.239
1º ano	0.216	0.189 – 0.243	0.121	0.070 – 0.173	0.304	0.197 – 0.410	0.111	0.017 – 0.205
2º ano	0.230	0.204 – 0.256	0.133	0.087 – 0.180	0.300	0.205 – 0.394	0.090	0.006 – 0.173
3º ano	0.244	0.217 – 0.271	0.145	0.101 – 0.190	0.296	0.207 – 0.384	0.068	-0.011 – 0.147
4º ano	0.258	0.229 – 0.288	0.157	0.112 – 0.203	0.291	0.203 – 0.379	0.047	-0.033 – 0.127
5º ano	0.272	0.239 – 0.305	0.169	0.119 – 0.219	0.287	0.192 – 0.382	0.026	-0.061 – 0.113
6º ano	0.286	0.249 – 0.324	0.181	0.125 – 0.237	0.283	0.176 – 0.389	0.005	-0.094 – 0.103
7º ano	0.300	0.257 – 0.343	0.193	0.129 – 0.257	0.279	0.157 – 0.401	-0.017	-0.130 – 0.097
8º ano	0.314	0.266 – 0.363	0.205	0.131 – 0.278	0.275	0.134 – 0.415	-0.038	-0.168 – 0.092

< 36kg ♂ < 23kg ♀								
Memória	Sem sarcopenia		Provável Sarcopenia		Sarcopenia		Sarcopenia grave	
Linha de base	0.206	0.172 – 0.240	0.142	0.094 – 0.189	0.260	0.160 – 0.361	0.121	0.021 – 0.222
1º ano	0.223	0.192 – 0.253	0.151	0.109 – 0.193	0.263	0.175 – 0.351	0.103	0.015 – 0.191
2º ano	0.239	0.210 – 0.269	0.161	0.122 – 0.199	0.266	0.187 – 0.344	0.084	0.006 – 0.163
3º ano	0.256	0.226 – 0.286	0.170	0.133 – 0.208	0.269	0.195 – 0.342	0.066	-0.008 – 0.140
4º ano	0.273	0.240 – 0.306	0.180	0.141 – 0.219	0.271	0.197 – 0.345	0.048	-0.027 – 0.123
5º ano	0.290	0.252 – 0.327	0.190	0.147 – 0.232	0.274	0.194 – 0.354	0.029	-0.052 – 0.111
6º ano	0.306	0.264 – 0.349	0.199	0.151 – 0.248	0.277	0.187 – 0.367	0.011	-0.081 – 0.103
7º ano	0.323	0.274 – 0.372	0.209	0.153 – 0.264	0.279	0.176 – 0.383	-0.007	-0.114 – 0.099
8º ano	0.340	0.285 – 0.395	0.218	0.155 – 0.282	0.282	0.163 – 0.401	-0.026	-0.148 – 0.096

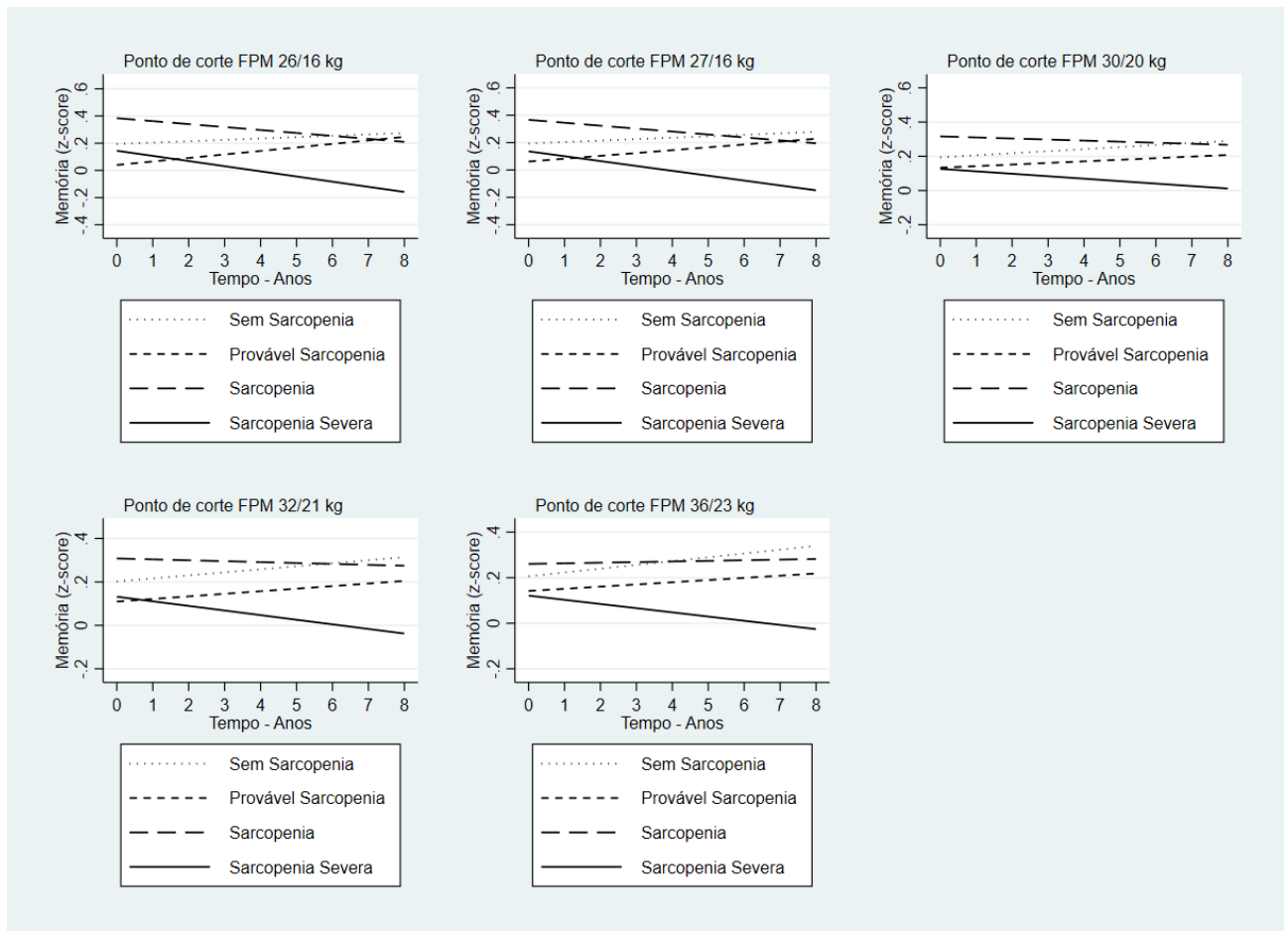


Figura 7. Trajetória do desempenho da memória (z-escore) em função dos estágios da sarcopenia definidos pelo EWGSOP2, considerando diferentes pontos de corte para BFM, ajustados por idade, sexo, cor da pele, estado civil, riqueza, escolaridade, fumo, consumo de álcool, nível de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, osteoartrite, osteoporose, sintomas depressivos, dor, acuidade visual, acuidade auditiva e índice de massa corporal. *ELSA* (2004–2012).

Ressalta-se que considerando o declínio acumulado ao longo dos oito anos de acompanhamento, quando a BFM foi definida com o ponto de corte da FPM $<27/<16$ kg, observaram-se as maiores taxas de declínio da função cognitiva e seus domínios entre todos os pontos de corte para definir BFM analisados, contudo este declínio já pôde ser observado mesmo adotando pontos de corte mais altos ($<36/23$ kg), o que é bastante relevante clinicamente.

Discussão

Nossos achados indicam que somente a sarcopenia grave, independente do ponto de corte adotado para definir BFM, foi fator de risco para o declínio do desempenho da cognição global, da memória e da função executiva em pessoas idosas ao longo de oito anos de acompanhamento. Em contrapartida, a provável sarcopenia e sarcopenia não foram associados a redução do desempenho da cognição global, da memória e da função executiva.

Embora taxas de declínio ligeiramente maiores tenham sido observadas ao se utilizar os pontos de corte recomendados pelo *EWGSOP2*, o padrão de associação entre a sarcopenia grave e o declínio cognitivo esteve presente mesmo quando a BFM foi definida por critérios mais rigorosos (<36 kg para homens e <23 kg para mulheres), que incluem mais pessoas definidas com este estágio da doença. A associação restrita à sarcopenia grave indicou que somente estágios mais avançados de comprometimento musculoesquelético e funcional se relacionam a trajetórias cognitivas menos favoráveis no envelhecimento. Nesse contexto, os achados sugerem que, na presença concomitante de comprometimento do desempenho físico, mesmo reduções moderadas da força muscular, que não seriam classificadas como patológicas por critérios mais conservadores, já são suficientes para sinalizar trajetórias cognitivas menos favoráveis.

Em contraste com os achados do presente estudo, Bai e colaboradores, utilizando os critérios do Grupo de Trabalho Asiático (*AWGS* 2019), investigaram 428 idosos chineses, com média de idade de 86 anos, e, embora tenham observado risco aumentado para comprometimento cognitivo leve, não identificaram associação significativa entre o diagnóstico de sarcopenia e os escores de cognição global, função executiva ou memória nos modelos múltiplos(58).

Primeiro, do ponto de vista metodológico, Bai e colaboradores analisaram a sarcopenia como uma variável dicotômica, agrupando indistintamente indivíduos com e sem comprometimento do desempenho físico em uma mesma categoria. Essa abordagem pode ter atenuado a associação, uma vez que nossos resultados indicam que o risco cognitivo se concentra nos estágios mais graves, definidos pela presença de BDF. Segundo, do ponto de vista biológico, a amostra de Bai foi composta exclusivamente por indivíduos longevos. Evidências recentes indicam que, em indivíduos longevos, ocorre uma compressão do declínio cognitivo, caracterizada por menor duração do comprometimento cognitivo e por uma atenuação da relação entre carga neuropatológica e manifestação clínica de demência (59). Nesse contexto, o aumento da resiliência cognitiva em populações de longevidade extrema sugere que, na amostra de Bai, mecanismos compensatórios podem reduzir o peso relativo de estressores sistêmicos, como a sarcopenia, sobre o desempenho cognitivo, em contraste com o observado em coortes mais jovens. Por fim, o delineamento transversal impossibilitou a avaliação temporal das associações e não permitiu excluir a hipótese de causalidade reversa, na qual déficits cognitivos prévios poderiam influenciar negativamente a capacidade física.

De forma semelhante ao presente estudo, Salinas-Rodríguez e colaboradores, em uma investigação longitudinal com 496 idosos mexicanos, com média de idade de 65 anos, identificaram associação significativa entre sarcopenia e o declínio da cognição global, da memória e da fluência verbal (16). No entanto, destaca-se uma diferença metodológica entre o estudo supracitado e o nosso: enquanto Salinas-Rodríguez adotou a definição operacional proposta pelo *EWGSOP1*, na qual a BMM constitui um critério obrigatório para o diagnóstico, nosso estudo utilizou a definição atualizada do *EWGSOP2*, que prioriza a força muscular e utiliza o desempenho físico para a estratificação da gravidade da sarcopenia. A adoção de critérios baseados predominantemente na massa muscular em estudos anteriores pode ter

limitado a avaliação do papel específico da funcionalidade nas trajetórias cognitivas. Ao aplicar a definição atualizada, nossos resultados refinam a evidência prévia ao indicar que a associação com o declínio cognitivo se concentra nos estágios mais avançados da sarcopenia, particularmente na presença de comprometimento do desempenho físico, representado pela redução da VC.

Em uma análise longitudinal recente utilizando dados do *ELSA*, Maniscalco e colaboradores observaram que a sarcopenia, definida pela presença concomitante de baixa força muscular, avaliada pela força de preensão manual, e baixa massa muscular estimada por meio da equação antropométrica de *Lee*, esteve associada a maior risco de pior desempenho na função executiva (OR = 1,42) e na memória (OR = 1,24) (15). Embora esses achados corroborem a associação entre sarcopenia e cognição, a operacionalização dicotômica da condição é limitada, pois não distingue os estágios de gravidade nem o papel do desempenho físico nos desfechos cognitivos. Ao não estratificar a amostra segundo critérios funcionais, essa abordagem reduz a capacidade de captar a heterogeneidade fenotípica da sarcopenia. Nesse contexto, o risco observado por Maniscalco tende a se concentrar no subgrupo de indivíduos com maior comprometimento funcional, distinção que a presente análise evidenciou ao demonstrar que o declínio cognitivo se restringiu aos participantes com sarcopenia grave. Assim, classificações binárias podem atribuir o risco à perda isolada de massa ou força muscular, quando este emerge predominantemente nos estágios mais avançados de comprometimento funcional.

Essa constatação de que o risco reside na associação entre BFM, BMM e gravidade funcional traz implicações diretas para a escolha dos pontos de corte de força muscular. Enquanto o *EWGSOP2* recomenda limiares conservadores, evidências recentes indicam que esses valores podem subestimar o risco de desfechos adversos. Spexoto e colaboradores, ao analisarem o

risco de mortalidade em pessoas idosas do *ELSA*, demonstraram que pontos de corte mais altos (<36 kg para homens e <23 kg para mulheres) apresentaram maior acurácia preditiva do que os critérios padrão do consenso europeu (24). De forma consistente, Delinocente e colaboradores, reforçam que a força muscular é um marcador clínico robusto para limitações de mobilidade, sugerindo que a perda funcional se inicia em níveis de força superiores aos classicamente definidos (25). Nossos achados corroboram essa perspectiva ao mostrar que, na presença de déficit funcional, mesmo reduções moderadas de força já sinalizam declínio cognitivo, ampliando a janela de oportunidade para identificação e intervenção precoce.

A plausibilidade biológica para a associação observada entre sarcopenia grave e declínio do desempenho cognitivo pode ser compreendida, em parte, a partir da disfunção do eixo músculo–cérebro. O reconhecimento do músculo esquelético como um órgão endócrino evidenciou que a contração muscular estimula a liberação de miocinas com efeitos neurotróficos, como a irisina (FNDC5), a catepsina B (CTSB) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e induzir a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), particularmente no hipocampo (7,60,61). Essas moléculas desempenham papel central na neurogênese, na plasticidade sináptica e na manutenção da função cognitiva ao longo do envelhecimento (6,62).

Na sarcopenia grave, a combinação BFM, BMM e BDF, refletido pela lentidão da marcha, pode comprometer de forma substancial essa sinalização músculo–cérebro (63). Paralelamente, o envelhecimento muscular está intimamente associado ao fenômeno de *inflammaging*, caracterizado pela elevação crônica de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) (9,64). Embora a IL-6 exerça efeitos neurotróficos quando liberada de forma aguda durante o exercício, sua elevação persistente em

contextos de inatividade e sarcopenia está associada à neuroinflamação, resistência à insulina cerebral e alterações estruturais da substância branca (6,63). Adicionalmente, processos compartilhados de disfunção mitocondrial e estresse oxidativo contribuem tanto para a atrofia muscular quanto para a degeneração neuronal, criando um ambiente sistêmico desfavorável à manutenção da reserva cognitiva (9,64).

Além das vias metabólicas e inflamatórias, a associação entre sarcopenia grave e declínio cognitivo também deve ser interpretada sob a perspectiva da integridade neural (12). A marcha constitui uma tarefa motora complexa que exige a integração coordenada de múltiplos sistemas fisiológicos, envolvendo regiões cerebrais críticas para as funções executivas, atenção e orientação espacial (65,66). Evidências provenientes de estudos de neuroimagem indicam que a lentificação da marcha está associada a marcadores estruturais de envelhecimento cerebral, como redução do volume hipocampal e afinamento cortical, alterações frequentemente relacionadas ao desempenho cognitivo, apontando para uma possível sobreposição entre redes neurais envolvidas na locomoção e na cognição (67,68). Nesse contexto, o controle adaptativo da marcha depende diretamente da integridade das funções executivas para o planejamento e monitoramento motor (66,69). Assim, a redução da VC não representa apenas uma limitação biomecânica, mas pode sinalizar alterações neurofuncionais em curso. Em consonância com esse arcabouço teórico, os resultados do presente estudo indicam que o declínio cognitivo longitudinal esteve restrito aos participantes com sarcopenia grave, reforçando que o comprometimento do desempenho físico identifica um fenótipo de maior vulnerabilidade cognitiva no envelhecimento.

Este estudo apresenta limitações e pontos fortes que devem ser considerados. Nossos achados referem-se a indivíduos com 60 anos ou mais que vivem na comunidade, exigindo cautela na

extrapolação para contextos hospitalares ou instituições de longa permanência. Uma limitação metodológica diz respeito à estimativa da massa muscular por meio de equação antropométrica. No entanto, isso não invalida os resultados, uma vez que essa equação foi validada em estudos prévios utilizando métodos de referência, como a absorciometria por raios X de dupla energia e a ressonância magnética, apresentando boa acurácia. Ademais, essa abordagem reforça a aplicabilidade clínica do estudo, pois o uso de medidas acessíveis facilita o rastreo da sarcopenia na atenção primária, superando barreiras de custo e logística associadas aos exames de imagem.

O estudo também apresenta pontos fortes relevantes, incluindo o uso de uma ampla amostra representativa e um longo período de seguimento. A aplicação estratificada dos critérios do *EWGSOP2* constitui um diferencial central, pois permitiu examinar a sarcopenia de forma hierárquica e identificar janelas de risco por meio de diferentes pontos de corte para definir BFM, superando as limitações de classificações binárias. Além disso, o ajuste estatístico para uma ampla gama de covariáveis contribui para maior precisão na estimativa do efeito da sarcopenia sobre o desempenho cognitivo.

Em conclusão, os resultados deste estudo longitudinal demonstram que a sarcopenia grave constitui um fator de risco independente para o declínio da cognição global, da função executiva e da memória em pessoas idosas. Esses achados reforçam a existência de uma conexão biológica estreita no eixo músculo–cérebro, sugerindo que o comprometimento da funcionalidade física, expresso pela lentificação da marcha e pela redução da massa e da força, não representa apenas um déficit motor, mas um marcador sistêmico de comprometimento da integridade neural.

Em termos metodológicos, o estudo evidencia que a adoção de pontos de corte de força muscular mais altos, em comparação aos limiares conservadores tradicionais, também é capaz de identificar vulnerabilidade cognitiva. A persistência da associação sob essas definições mais abrangentes, quando acompanhadas de baixo desempenho físico, indica que critérios excessivamente restritivos podem falhar em detectar indivíduos que, embora classificados como não sarcopênicos pelos critérios clássicos, já apresentam um fenótipo de risco.

Do ponto de vista clínico, esses resultados reforçam a necessidade de incorporar o rastreio sistemático da sarcopenia na prática gerontológica. Intervenções terapêuticas precoces, direcionadas à preservação e à recuperação da BFM, da BMM e do BDF, representam uma janela de oportunidade relevante para a manutenção da saúde cognitiva à medida que se envelhece.

Aprovação ética e consentimento informado

O *ELSA* obteve aprovação ética para cada uma de suas ondas de coleta, incluindo a Onda 2 (MREC/04/2/006), a Onda 4 (07/H0716/48) e a Onda 6 (11/SC/0374). Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido antes da participação.

Referências

1. Morley JE. Bidirectional communication between brain and muscle. *J Nutr Health Aging* 2018;22:1144–5. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1141-2>
2. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013;17:162–84. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
3. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:3–19. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>
4. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* 2015;80:115–25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
5. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between Skeletal muscle and the brain. *Front Neurol* 2018;9:698–712. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00698>
6. Rai M, Demontis F. Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. *Brain Plast* 2022;8:43–64. <https://doi.org/10.3233/BPL-210133>
7. Scisciola L, Fontanella RA, Surina F, Cataldo V, Paolisso G, Barbieri M. Sarcopenia and Cognitive Function: Role of Myokines in Muscle Brain Cross-Talk. *Life* 2021;11:173–185. <https://doi.org/10.3390/life11020173>
8. Wang Y, Wu Z, Wang D, et al. Muscle-brain communication in pain: The key role of myokines. *Brain Res Bull* 2022;179:25–35. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.11.017>
9. Zhang J, Jia X, Li Y, Li H, Yang Q. The longitudinal bidirectional association between sarcopenia and cognitive function in community-dwelling older adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *J Glob Health* 2023;13:04182. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04182>
10. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>
11. Oudbier SJ, Goh J, Maria Looijaard SML, Reijnierse EM, Maria Meskers CG, Maier AB. Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;77:1959–68. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac121>
12. Gurholt TP, Borda MG, Parker N, et al. Linking sarcopenia, brain structure and cognitive performance: a large-scale UK Biobank study. *Brain Commun* 2024;6:83–97. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae083>
13. Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW, Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2020;39:2695–701. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.014>
14. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.013>
15. Maniscalco L, Veronese N, Ragusa FS, et al. Sarcopenia using muscle mass prediction model and cognitive impairment: A longitudinal analysis from the English longitudinal study on ageing. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;117:105160. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105160>
16. Salinas-Rodríguez A, Palazuelos-González R, Rivera-Almaraz A, Manrique-Espinoza B. Longitudinal association of sarcopenia and mild cognitive impairment among older Mexican adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:1848–59. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12787>
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
18. Ramoo K, Hairi NN, Yahya A, et al. Longitudinal Association between Sarcopenia and Cognitive Impairment among Older Adults in Rural Malaysia. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:4723–34. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084723>

19. Wang H, Zhang H, Chen Y, Cai M, Guo C, Chen P. Association between walking speed and cognitive domain functions in Chinese suburban-dwelling older adults. *Front Aging Neurosci* 2022;14:935291. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.935291>
20. Chen X, Cao M, Liu M, Liu S, Zhao Z, Chen H. Association between sarcopenia and cognitive impairment in the older people: a meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2022;13:771-87. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00661-1>
21. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol* 2013;42:1640-8. <https://doi.org/10.1093/ije/dys168>
22. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol* 2012;41:1585-93. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr199>
23. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* 2011;40:423-9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
24. Spexoto MCB, Ramírez PC, De Oliveira Máximo R, Steptoe A, De Oliveira C, Alexandre TDS. European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010 (EWGSOP1) and 2019 (EWGSOP2) criteria or slowness: which is the best predictor of mortality risk in older adults? *Age Ageing* 2022;51:1-10. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac164>
25. Delinocente MLB, de Carvalho DHT, Máximo R de O, et al. Accuracy of different handgrip values to identify mobility limitation in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;94:104347. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104347>
26. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:559-66. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu011>
27. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1851-60. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00246.2003>
28. Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.796>
29. Ofstedal MB, Fisher GG, Herzog AR. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study Documentation Report. *University of Michigan* 2005. <https://hrs.isr.umich.edu/publications/biblio/5620>
30. Nazroo JY. Retirement, health and relationships of the older population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing. Institute for Fiscal Studies. *The Institute for Fiscal Studies* 2006
31. Cochar-Soares N, De Oliveira DC, Luiz MM, et al. Sex Differences in the Trajectories of Cognitive Decline and Affected Cognitive Domains Among Older Adults With Controlled and Uncontrolled Glycemia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79:136-46. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac136>
32. Tofani PS, Máximo R de O, Cochar-Soares N, et al. Does the coexistence of pain and depressive symptoms accelerate cognitive decline?. *Aging Ment Health* 2025;29:334-342. <https://doi.org/10.1080/13607863.2024.2392737>
33. Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ* 2017;358:j2856. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2856>
34. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:685-94. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-210116>
35. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet* 2024;404:572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)

36. Werry AE, Daniel M, Bergström B. Group Differences in Normal Neuropsychological Test Performance for Older non-Hispanic White and Black / African American Adults. *Neuropsychology*. 2019;33:1089-1100. <https://doi.org/10.1037/neu0000579>
37. Levine DA, Gross AL, Briceño EM, et al. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4:210169. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169>
38. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear* 2015;36:111-21. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
39. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, et al. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. *Psychogeriatrics* 2015;15:154-62. <https://doi.org/10.1111/psyg.12083>
40. Listabarth S, Groemer M, Waldhoer T, et al. Cognitive decline and alcohol consumption in the aging population—A longitudinal analysis of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *Eur Psychiatry* 2022;65:83-91. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2344>
41. Gouveia TDS, Trevisan IB, Santos CP, et al. Smoking history: relationships with inflammatory markers, metabolic markers, body composition, muscle strength, and cardiopulmonary capacity in current smokers. *J Bras Pneumol* 2020;46:e20180353. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180353>
42. Mesters I, Wahl S, Van Keulen HM. Socio-demographic, medical and social-cognitive correlates of physical activity behavior among older adults (45-70 years): A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:1–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-647>
43. Scholes S, Bridges S, Fat LN, Mindell JS. Comparison of the Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire and the Short-Form International Physical Activity Questionnaire: An Analysis of Health Survey for England Data. *PLoS One* 2016;11:e015164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151647>
44. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:1–16. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>
45. Dove A, Shang Y, Xu W, et al. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimers Dement* 2021;17:1769–78. <https://doi.org/10.1002/alz.12482>
46. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014;26:102-13. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
47. Van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, Muller M, Daemen M, Biessels GJ. Cognitive Impairment in Patients with Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke* 2023;54:2181–91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.040499>
48. El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023;54:272–91. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430>
49. Li QY, Li XM, Hu HY, et al. Associations of Lung Function Decline with Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2023;92:853–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-221136>
50. Lv T, Yu H, Ji Z, Ma L. The association between arthritis and cognitive function impairment in the older adults: Based on the NHANES 2011–2014. *PLoS One* 2024;19:e0310546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310546>
51. Zhao Y, Chen H, Qiu F, He J, Chen J. Cognitive impairment and risks of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;106:104879. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104879>
52. Radloff LS. The CES-D Scale. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
53. Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL, et al. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1996–2002. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52554.x>

54. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019;10:S4-S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
55. Michaud TL, Siahpush M, Farazi PA, et al. The Association between Body Mass Index, and Cognitive, Functional, and Behavioral Declines for Incident Dementia. *J Alzheimers Dis* 2018;66:1507-17. <https://doi.org/10.3233/JAD-180278>
56. Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med* 1992;11:1825–39. <https://doi.org/10.1002/sim.4780111406>
57. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics* 1986;42:121-30. <https://doi.org/10.2307/2531248>
58. Bai A, Xu W, Sun J, et al. Associations of sarcopenia and its defining components with cognitive function in community-dwelling oldest old. *BMC Geriatr* 2021;21:292-303. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02190-1>
59. Zhang W, Cai W, Zhang Y, et al. Compression of cognitive decline and cognitive resilience in extreme longevity. *Alzheimers Dement* 2025;21(10):e70683. <https://doi.org/10.1002/alz.70683>
60. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev.* 2020;41:594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
61. López-Ojeda W, Hurley RA. Myokines and the Brain: A Novel Neuromuscular Endocrine Loop. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2025;37:4. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20240173>
62. Bay ML, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism. *Front Physiol* 2020;11:567881. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.567881>
63. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res* 2014;3:172–9. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.09.007>
64. Du H, Yu M, Xue H, Lu X, Chang Y, Li Z. Association between sarcopenia and cognitive function in older Chinese adults: Evidence from the China health and retirement longitudinal study. *Front Public Health* 2023;10:1078304. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1078304>
65. Leisman G, Moustafa AA, Shafir T. Thinking, Walking, Talking: Integratory Motor and Cognitive Brain Function. *Front Public Health* 2016;4:94. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00094>
66. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The Role of Executive Function and Attention in Gait. *Mov Disord* 2008;23:329. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
67. Zimmerman ME, Lipton RB, Pan JW, Hetherington HP, Verghese J. MRI- and MRS-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults. *Brain Res* 2009;1291:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.043>
68. Rasmussen LJH, Caspi A, Ambler A, et al. Association of Neurocognitive and Physical Function with Gait Speed in Midlife. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1913123. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13123>
69. Knapstad MK, Naterstad I, Bogen B. The association between cognitive impairment, gait speed, and Walk ratio. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1092990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1092990>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sarcopenia em seu estágio mais avançado configurou-se como fator de risco para o declínio da cognição global, da memória e da função executiva em pessoas idosas. Essa associação foi observada exclusivamente quando os três componentes da condição estavam simultaneamente presentes, reforçando que o risco neurocognitivo não decorre de déficits isolados, mas da convergência entre baixa força muscular, baixa massa muscular e pior desempenho físico.

A associação manteve-se presente sob diferentes valores de referência para a baixa força muscular, indicando que o efeito observado se manteve entre as distintas formas de operacionalização desse componente. Embora a direção das associações permaneça a mesma, a utilização de valores de referência mais elevados para a baixa força muscular permite incluir um contingente maior de indivíduos na classificação de exposição, sugerindo que não é necessário aguardar níveis mais acentuados de perda de força para identificar pessoas em risco de declínio cognitivo ao longo do tempo.

A compreensão da sarcopenia como uma condição cujas repercussões extrapolam o sistema musculoesquelético reforça sua relevância como marcador de vulnerabilidade neurocognitiva. Nesse sentido, a incorporação sistemática da avaliação muscular nos protocolos de rastreio da população idosa, considerando valores de referência mais elevados para a baixa força muscular dentro das definições atualmente propostas, pode favorecer o desenvolvimento de estratégias preventivas em fases mais precoces, orientadas à preservação da autonomia funcional e do desempenho cognitivo ao longo do envelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. *Rev Saude Publica* 1987;21:200–10. <https://doi.org/10.1590/s0034-89101987000300005>
2. Pruchno RA, Wilson-Genderson M, Rose M, Cartwright F. Successful aging: Early influences and contemporary characteristics. *Gerontologist* 2010;50:821–33. <https://doi.org/10.1093/geront/gnq041>
3. Mendes L, Oliveira J, Barbosa F, Castelo-Branco M. A Conceptual View of Cognitive Intervention in Older Adults With and Without Cognitive Decline-A Systemic Review. *Front Aging* 2022;3:844725. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.844725>. eCollection 2022
4. Sousa NFDS, Lima MG, Cesar CLG, Barros MBA. Active aging: prevalence and gender and age differences in a population-based study. *Cad Saude Publica*. 2018 23;34:e00173317. <https://doi.org/78088-225>. 10.1590/0102-311X00173317
5. Eriksen AK, Grell K, Hendriksen PF, Wohlfahrt J, Tjønneland A, Olsen A. Healthy lifestyle and life expectancy with and without major chronic disease – a cohort study. *Sci Rep*. 2025;15:27691 <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11093-9>
6. Auais M, Ahmed T, Alvarado B, Phillips SP, Rosendaal N, Curcio CL, et al. Gender differences in four-year incidence of self-reported and performance-based functional disability: The International Mobility in Aging Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2019;82:266-72. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.03.002>
7. Tabira T, Hotta M, Murata M, Yoshiura K, Han G, Ishikawa T, et al. Age-Related Changes in Instrumental and Basic Activities of Daily Living Impairment in Older Adults with Very Mild Alzheimer’s Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2020;10:27. <https://doi.org/10.1159/000506281>
8. Tsekoura M, Billis E, Tsepis E, Dimitriadis Z, Matzaroglou C, Tyllianakis M, et al. The Effects of Group and Home-Based Exercise Programs in Elderly with Sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin* 2018;7:480. <https://doi.org/10.3390/jcm7120480>
9. Arlon M, Aliberti JR, Bertola L, Szlejf C, Oliveira E, Piovezan RD, et al. Validating intrinsic capacity to measure healthy aging in an upper middle-income country: Findings from the ELSI-Brazil. *Lancet Reg Health Am* 2022;12:100284. <https://doi.org/10.1016/j>
10. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol* 2020;35:101513. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>
11. Figueiredo AEB, Ceccon RF, Figueiredo JHC. Chronic non-communicable diseases and their implications in the life of dependente elderly people. *Cien Saude Colet* 2021;26:77-88. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.33882020>
12. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear* 2015;36:111-21. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
13. Markousis-Mavrogenis G, Bacopoulou F, Kolovou G, Pons MR, Giannakopoulou A, Papavasiliou A, et al. Pathophysiology of cognitive dysfunction and the role of combined brain/heart magnetic resonance imaging (Review). *Exp Ther Med* 2022;24:569. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11506>
14. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014
15. Nitri R, Miotto EC, Yassuda MS, Brucki SMD, Balthazar MLF, Lucato LT, et al. Dementia & Neuropsychologia. 2022;16(3). São Paulo: Academia Brasileira de Neurologia
16. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21:227-237. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>

17. Cornelis MC, Wang Y, Holland T, Agarwal P, Weintraub S, Morris MC. Age and cognitive decline in the UK Biobank. *PLoS One*. 2019;14:e0213948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213948>
18. Makpol S, Muhriz T, Park JY, Kim HJ, Lee J. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Front Aging Neurosci* 2022 30;14:931536. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>
19. Fletcher E, Gavett B, Harvey D, Farias ST, Olichney J, Beckett L, et al. Brain volume change and cognitive trajectories in aging. *Neuropsychology* 2018;32:436-49. <https://doi.org/10.1037/neu0000447>
20. Mrazek RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997 56(12):1269-75. <https://doi.org/10.1097/00005072-199712000-00001>
21. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, et al.. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico síndrome: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement neuropsychol* 2022;16:1–24. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>
22. Yang Y, Xiao M, Leng L, Jiang S, Feng L, Pan G, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and correlation of mild cognitive impairment in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 14:45–56. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13143>
23. Sui SX, Williams LJ, Holloway-Kew KL, Hyde NK, Pasco JA. Skeletal Muscle Health and Cognitive Function: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2021;22:255. <https://doi.org/10.3390/ijms22010255>
24. Huang J, Li M, Luo Q, Li J. The association of sarcopenia, possible sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2025;20:e0324258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324258>
25. David Batty G, Deary IJ, Zaninotto P. Association of Cognitive Function With Cause-Specific Mortality in Middle and Older Age: Follow-up of Participants in the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Epidemiol* 2016;183:183–90. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv139>
26. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet* 2024;404:572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-)
27. Tong F, Yang H, Yu H, Sui LW, Yao JY, Shi CL, et al. Protective and risk factors in daily life associated with cognitive decline of older adults. *Front Aging Neurosci*. 2025;17: 1496677. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1496677>
28. Cipolli GC, Aprahamian I, Borim FSA, Falcão DVS, Cachioni M, De Melo RC, et al. Probable sarcopenia is associated with cognitive impairment among community-dwelling older adults: results from the FIBRA study. *Arq Neuropsiquiatr* 2021;79:376-83. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0186>
29. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.013>
30. Arosio B, Calvani R, Ferri E, Coelho-Junior HJ, Carandina A, Campanelli F, et al. Sarcopenia and Cognitive Decline in Older Adults: Targeting the Muscle–Brain Axis. *Nutrients* 2023;15:1853. <https://doi.org/10.3390/nu15081853>
31. Larsson L, Degens H, Li M, Salvati L, Lee Y Il, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev* de 2019;99:427–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017>
32. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>
33. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:1–7. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333c1c>

34. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
35. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393:2590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31465-5)
36. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, De Souza RJ, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2019;48:48–56. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy106>
37. Bergamaschine J, Diz M, Zille De Queiroz B, Tavares LB, Souza L, Pereira M. Prevalência de sarcopenia em idosos: resultados de estudos transversais amplos em diferentes países. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 2015;18:665–78. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14139>
38. Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki G, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* 2020;24:83–90. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1267-x>
39. Zhang Q, Yang Y, He C, Chen J, Deng D, Lu W, et al. Prevalence of sarcopenia was higher in women than in men: a cross-sectional study from a rural area in eastern China. *Peer J* 2022;10:e13678. <https://doi.org/10.7717/peerj.13678>
40. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing* 2024;53:afae052. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae052>
41. Alhmly HF, Fielding RA. A Critical Review of Current Worldwide Definitions of Sarcopenia. *Calcified Tissue International* 2023;114:74–81. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01163-3>
42. Beaudart C, Alcazar J, Aprahamian I, Batsis JA, Yamada Y, Prado CM, et al. Health outcomes of sarcopenia: a consensus report by the outcome working group of the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Aging Clin Exp Res* 2025;37:1–13. <https://doi.org/10.1007/s40520-025-02995-9>
43. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:559–66. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu011>
44. Delinocente MLB, de Carvalho DHT, Máximo R de O, et al. Accuracy of different handgrip values to identify mobility limitation in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;94:104347. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104347>
45. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1851–60. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00246.2003>
46. Spexoto MCB, Ramírez PC, De Oliveira Máximo R, Steptoe A, De Oliveira C, Alexandre TDS. European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010 (EWGSOP1) and 2019 (EWGSOP2) criteria or slowness: which is the best predictor of mortality risk in older adults? *Age Ageing* 2022;51:1–10. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac164>
47. Mo Y, Zhou Y, Chan H, Evans C, Maddocks M. The association between sedentary behaviour and sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2023;23:877. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04489-7>
48. Mahmoodi M, Shateri Z, Nazari SA, Nouri M, Nasimi N, Sohrabi Z, et al. Association between oxidative balance score and sarcopenia in older adults. *Sci Rep* 2024;14:5362. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56103-4>
49. Aslam MA, Ma EB, Huh Y. Pathophysiology of sarcopenia: Genetic factors and their interplay with environmental factors. *Metabolism* 2023;149:155711. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155711>

50. Huo F, Liu Q, Liu H. Contribution of muscle satellite cells to sarcopenia. *Front Physiol* 2022;13:892749. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.892749>
51. Buglio A Lo, Bellanti F, Vendemiale G. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020;35:101513. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>.
52. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, Potes Y, Caballero B, Vega-Naredo I, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022;23:15039. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>
53. Huang Y, Wang C, Cui H, Sun G, Qi X, Yao X. Mitochondrial dysfunction in age-related sarcopenia: mechanistic insights, diagnostic advances, and therapeutic prospects. *Front Cell Dev Biol* 2025 13:1590524. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1590524>
54. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med* 2021;48:1–8. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>
55. Vitale G, Cesari M, Mari D. Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia. *Eur J Intern Med* 2016;35:10–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.017>
56. Ribeiro HS, Neri SGR, Oliveira JS, Bennett PN, Viana JL, Lima RM. Association between sarcopenia and clinical outcomes in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41:1131-40. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.03.025>
57. Beaudart C, Demonceau C, Reginster JY, Locquet M, Cesari M, Cruz Jentoft AJ, et al. Sarcopenia and health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;1:1228. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13243>
58. Liu P, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:16–22. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108589>
59. Yang J, Jiang F, Yang M, Chen Z. Sarcopenia and nervous system disorders. *J Neurol.* 2022;269:5787-97. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11268-8>
60. Morley JE. Bidirectional communication between brain and muscle. *J Nutr Health Aging* 2018;22:1144–5. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1141-2>
61. Gurholt TP, Borda MG, Parker N, et al. Linking sarcopenia, brain structure and cognitive performance: a large-scale UK Biobank study. *Brain Commun* 2024;6:83-97. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae083>
62. Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS. Regulation of Satellite Cell Function in Sarcopenia. *Front Aging Neurosci* 2014;6:246. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00246>
63. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology* *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457-65. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
64. Li Z, Wu X, Yan Z, Cui Y, Liu Y, Cui S, et al. Unveiling the muscle-brain axis: A bidirectional mendelian randomization study investigating the causal relationship between sarcopenia-related traits and brain aging. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;123:105412. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105412>
65. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* 2015;80:115-25. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>
66. Pedersen BK. Muscle as a Secretory Organ. *Compr Physiol* 2013;3:1337-62. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120033>
67. Ma, M., Zhang, Z., Bo, H., Zhang, Y. (2025). Skeletal Muscle as Endocrine Organ. In: Ji, L.L. The Skeletal Muscle: Plasticity, Degeneration and Epigenetics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1478. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-88361-3_22

68. Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10:11-4. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2013.10.1.011>
69. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology* 2011;214:337-46. <https://doi.org/10.1242/jeb.048074>
70. López-Ojeda W, Hurley RA. Myokines and the Brain: A Novel Neuromuscular Endocrine Loop. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2025;37:4. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20240173>
71. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between Skeletal muscle and the brain. *Front Neurol* 2018;9:698-712. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00698>
72. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res* 2014;3:172-179. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2014.09.007>
73. Das DK, Graham ZA, Cardozo CP. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiol* 2020;228:e13367. <https://doi.org/10.1111/apha.13367>
74. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020;41:594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
75. Rai M, Demontis F. Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. *Brain Plast* 2022;8:43-64. <https://doi.org/10.3233/BPL-210133>
76. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci* 2019;13:363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
77. Han X, Ashraf M, Tipparaju SM, Xuan W. Muscle–Brain crosstalk in cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1221653. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1221653>
78. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol* 2019;10:42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
79. Ding J, Yang G, Sun W, Li Y, Wang N, Wang J, et al. Association of interleukin-6 with sarcopenia and its components in older adults: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Ann Med* 2024;56:2384664. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2384664>
80. Xue M, Jia X, Shi X, Yang C, Wang R, Zhao C, et al. Association between Sarcopenia and Cognitive Trajectories among Middle-Aged and Older Adults in China: A Nationally Representative Cohort Study. *J Nutr Health Aging* 2023;27(4):243–50. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-1906-1>
81. Richardson SJ, Lawson R, Davis DHJ, Stephan BCM, Robinson L, Matthews FE, et al. Hospitalisation without delirium is not associated with cognitive decline in a population-based sample of older people—results from a nested, longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2021;50:1675–81. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab068>
82. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
83. Woo J, Arai H, Ng TP, Sayer AA, Wong M, Syddall H, et al. Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures. *European Geriatric Medicine* 2014;5:155-164 <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.04.003>
84. Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW, Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2020;39:2695–701. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.014>
85. Salinas-Rodríguez A, Palazuelos-González R, Rivera-Almaraz A, Manrique-Espinoza B. Longitudinal association of sarcopenia and mild cognitive impairment among older Mexican adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:1848–59. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12787>

86. Maniscalco L, Veronese N, Ragusa FS, et al. Sarcopenia using muscle mass prediction model and cognitive impairment: A longitudinal analysis from the English longitudinal study on ageing. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;117:105160. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105160>
87. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol* 2013;42:1640-8. <https://doi.org/10.1093/ije/dys168>
88. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol* 2012;41:1585-93. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr199>
89. Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.796>
90. Ofstedal MB, Fisher GG, Herzog AR. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study Documentation Report. *University of Michigan* 2005. <https://hrs.isr.umich.edu/publications/biblio/5620>
91. Nazroo JY. Retirement, health and relationships of the older population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing. Institute for Fiscal Studies. *The Institute for Fiscal Studies* 2006
92. Cochar-Soares N, De Oliveira DC, Luiz MM, et al. Sex Differences in the Trajectories of Cognitive Decline and Affected Cognitive Domains Among Older Adults With Controlled and Uncontrolled Glycemia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79:136-46. <https://doi.org/10.1093/gerona/glae136>
93. Tofani PS, Máximo R de O, Cochar-Soares N, et al. Does the coexistence of pain and depressive symptoms accelerate cognitive decline?. *Aging Ment Health* 2025;29:334-342. <https://doi.org/10.1080/13607863.2024.2392737>
94. Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ* 2017;358:j2856. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2856>
95. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:685-94. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-210116>
96. Werry AE, Daniel M, Bergström B. Group Differences in Normal Neuropsychological Test Performance for Older non-Hispanic White and Black / African American Adults. *Neuropsychology*. 2019;33:1089-1100. <https://doi.org/10.1037/neu0000579>
97. Levine DA, Gross AL, Briceño EM, et al. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4:210169. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169>
98. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, et al. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. *Psychogeriatrics* 2015;15:154-62. <https://doi.org/10.1111/psyg.12083>
99. Listabarth S, Groemer M, Waldhoer T, et al. Cognitive decline and alcohol consumption in the aging population—A longitudinal analysis of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *Eur Psychiatry* 2022;65:83-91. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2344>
100. Gouveia TDS, Trevisan IB, Santos CP, et al. Smoking history: relationships with inflammatory markers, metabolic markers, body composition, muscle strength, and cardiopulmonary capacity in current smokers. *J Bras Pneumol* 2020;46:e20180353. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180353en>
101. Mesters I, Wahl S, Van Keulen HM. Socio-demographic, medical and social-cognitive correlates of physical activity behavior among older adults (45-70 years): A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-647>
102. Scholes S, Bridges S, Fat LN, Mindell JS. Comparison of the Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire and the Short-Form International Physical Activity Questionnaire: An Analysis

- of Health Survey for England Data. *PLoS One* 2016;11:e015164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151647>
103. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:1–16. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>
 104. Dove A, Shang Y, Xu W, et al. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimers Dement* 2021;17:1769–78. <https://doi.org/10.1002/alz.12482>
 105. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014;26:102–13. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
 106. Van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, Muller M, Daemen M, Biessels GJ. Cognitive Impairment in Patients with Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke* 2023;54:2181–91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.040499>
 107. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023;54:272–91. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430>
 108. Li QY, Li XM, Hu HY, et al. Associations of Lung Function Decline with Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2023;92:853–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-221136>
 109. Lv T, Yu H, Ji Z, Ma L. The association between arthritis and cognitive function impairment in the older adults: Based on the NHANES 2011–2014. *PLoS One* 2024;19:e0310546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310546>
 110. Zhao Y, Chen H, Qiu F, He J, Chen J. Cognitive impairment and risks of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;106:104879. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104879>
 111. Radloff LS. The CES-D Scale. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
 112. Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL, et al. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1996–2002. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52554.x>
 113. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019;10:S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
 114. Michaud TL, Siahpush M, Farazi PA, et al. The Association between Body Mass Index, and Cognitive, Functional, and Behavioral Declines for Incident Dementia. *J Alzheimers Dis* 2018;66:1507–17. <https://doi.org/10.3233/JAD-180278>
 115. Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med* 1992;11:1825–39. <https://doi.org/10.1002/sim.4780111406>
 116. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics* 1986;42:121–30. <https://doi.org/10.2307/2531248/>