

ALTERAÇÕES NA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR ASSOCIADAS À SARCOPENIA: IMPLICAÇÕES ESTRUTURAIS, FUNCIONAIS E CLÍNICAS

Resumo: O objetivo desse estudo foi analisar as alterações estruturais e funcionais da junção neuromuscular associadas ao envelhecimento e sua relação com a sarcopenia, destacando implicações clínicas e estratégias de intervenção. **Método:** Revisão narrativa da literatura, com elementos de sistematização, baseada na análise crítica de evidências. A busca foi realizada na *PubMed/MEDLINE* com os descritores “*neuromuscular junction*” AND “*sarcopenia*”, sendo a seleção conduzida por revisores independentes com auxílio do *Rayyan*. **Resultados:** Foram identificados 286 estudos, dos quais 31 foram incluídos. Os achados indicam que o envelhecimento promove alterações como fragmentação da placa motora, redução de receptores de acetilcolina, instabilidade na transmissão sináptica e processos de desnervação com reinervação incompleta. Observa-se ainda comprometimento neural, com redução do recrutamento de unidades motoras, diminuição da condução nervosa e participação de mecanismos como estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção mitocondrial. Evidências sugerem que a disfunção da junção neuromuscular pode preceder a perda de massa muscular, configurando-se como evento precoce da sarcopenia. Intervenções como treinamento resistido e ingestão adequada de proteínas demonstram efeitos positivos. **Conclusão:** A sarcopenia é uma condição multissistêmica com forte participação neural, sendo a junção neuromuscular um alvo central para diagnóstico precoce e intervenções voltadas à manutenção da funcionalidade.

Palavras-Chave: Envelhecimento; União mioneural; Sarcopenia.

Marckson da Silva Paula

Mestrando em enfermagem e biociências – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-9575-0720>

Láís Barbosa de Castro Delgado

Mestranda em enfermagem e biociências – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-5923-4389>

Tatiane da Costa Thedim

Especialista em medicina tradicional chinesa – Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-4354-682X>

Neilson Duarte Gomes

Especialista em treinamento desportivo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1149-7141>

Nilber Soares Ramos

Especialista em treinamento desportivo e fisiologia do exercício – Universidade Castelo Branco (UCB)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-4572-4075>

Josemar Fonseca Lima

Especialista em treinamento desportivo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-5373-479X>

Alexandra Frederico Corrêa

Especialista em Educação Física escolar, natação e hidroginástica

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-2290-2369>

Fábio Henrique Freitas

Mestre em biodinâmica do movimento humano – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4545-1388>

Rodrigo Gomes de Souza Vale

Doutor em ciências da saúde – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3049-8773>

Estélio Henrique Martin Dantas

Doutor em Educação Física – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0981-8020>

NEUROMUSCULAR JUNCTION ALTERATIONS ASSOCIATED WITH SARCOPENIA: STRUCTURAL, FUNCTIONAL, AND CLINICAL IMPLICATIONS

Abstract: The aim of this study was to analyze the structural and functional alterations of the neuromuscular junction associated with aging and their relationship with sarcopenia, highlighting clinical implications and intervention strategies. **Method:** Narrative literature review with elements of systematization, based on critical analysis of evidence. The search was conducted in PubMed/MEDLINE using the descriptors “neuromuscular junction” AND “sarcopenia”, with study selection performed by independent reviewers using Rayyan. **Results:** A total of 286 studies were identified, of which 31 were included. Findings indicate that aging promotes changes such as motor endplate fragmentation, reduced acetylcholine receptor density, synaptic transmission instability, and denervation with incomplete reinnervation. Neural impairment is also observed, including reduced motor unit recruitment, decreased nerve conduction, and involvement of mechanisms such as oxidative stress, chronic inflammation, and mitochondrial dysfunction. Evidence suggests that neuromuscular junction dysfunction may precede muscle mass loss, representing an early event in sarcopenia. Interventions such as resistance training and adequate protein intake show positive effects. **Conclusion:** Sarcopenia is a multisystem condition with strong neural involvement, and the neuromuscular junction represents a key target for early diagnosis and interventions aimed at preserving functionality. **Keywords:** Aging; Neuromuscular junction; Sarcopenia.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado a alterações graduais na estrutura da junção neuromuscular (JNM), comprometendo sua eficiência funcional. Entre as principais mudanças destacam-se a fragmentação da placa motora, a redução dos receptores de acetilcolina e alterações na organização sináptica, prejudicando a transmissão do impulso nervoso para o músculo e favorecendo processos de desnervação parcial. Em resposta, o organismo ativa mecanismos de reinervação, embora essas adaptações nem sempre sejam suficientes para restaurar plenamente a função original (ARNOLD; CLARK, 2023; MOSS et al., 2025).

Além disso, ocorre reorganização das unidades motoras, com aumento do tamanho das unidades remanescentes por meio da reinervação colateral. Apesar do caráter adaptativo, esse processo torna-se menos eficiente com o avanço da idade, contribuindo para a redução progressiva da eficiência neuromuscular e favorecendo a transição do envelhecimento fisiológico para a sarcopenia (LARSSON et al., 2019). Estudos também demonstram que a menor plasticidade da JNM no envelhecimento está associada à desorganização estrutural da

sinapse, redução do “fator de segurança” da transmissão neuromuscular e diminuição da velocidade de condução nervosa, comprometendo força, controle motor e funcionalidade em idosos (TINTIGNAC; BRENNER; RÜEGG, 2015; IYER; SHAH; LOVERING, 2021; GONZALEZ-FREIRE et al., 2014).

Diante disso, compreender os mecanismos envolvidos na deterioração da JNM torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à preservação da funcionalidade e da qualidade de vida no envelhecimento. O objetivo desse estudo foi analisar as alterações estruturais e funcionais da JNM associadas ao envelhecimento e sua relação com a sarcopenia, destacando implicações clínicas e estratégias de intervenção.

2. METODOLOGIA

Este capítulo foi desenvolvido a partir de uma abordagem teórico-narrativa com elementos de sistematização, baseada na análise crítica e integração da literatura científica sobre JNM, envelhecimento e sarcopenia. A construção do conteúdo fundamentou-se em evidências provenientes de estudos experimentais, observacionais, revisões sistemáticas e documentos de consenso internacional, com o objetivo de sintetizar o conhecimento atual, identificar lacunas e destacar avanços recentes na área.

A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados *PubMed/MEDLINE*, utilizando descritores controlados e termos livres em inglês, como “*neuromuscular junction*” e “*sarcopenia*”, combinados pelo operador *booleano AND*. Não foi estabelecida restrição temporal para inclusão dos estudos, priorizando-se, entretanto, evidências mais recentes, sem excluir trabalhos clássicos considerados essenciais para a compreensão dos mecanismos fisiológicos e patológicos.

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes com o auxílio da plataforma *Rayyan* (OUZZANI et al., 2016), que permitiu a identificação e remoção de duplicatas, bem como a seleção dos estudos por meio da leitura de títulos e resumos, seguida da análise do texto completo quando necessário. Em caso de divergências, um terceiro revisor era consultado ou as divergências eram resolvidas por meio de consenso.

Foram incluídos estudos que abordassem aspectos estruturais, funcionais, moleculares e clínicos da JNM, bem como suas relações com a sarcopenia, dinapenia e declínio funcional

associado ao envelhecimento. Também foram considerados estudos que investigaram métodos de avaliação, biomarcadores e estratégias de intervenção, incluindo exercício físico, nutrição e abordagens terapêuticas emergentes. Foram excluídos trabalhos com foco exclusivamente em modelos animais sem potencial translacional, estudos com limitações metodológicas significativas ou que não apresentassem relação direta com o tema central.

A seleção dos estudos considerou critérios de relevância temática, atualidade, qualidade metodológica e impacto científico das publicações. A análise dos dados seguiu uma abordagem interpretativa e integrativa, permitindo a organização do conteúdo em eixos temáticos, tais como: alterações estruturais e funcionais da JNM, mecanismos moleculares e celulares, implicações clínicas, métodos de avaliação, intervenções terapêuticas e perspectivas futuras.

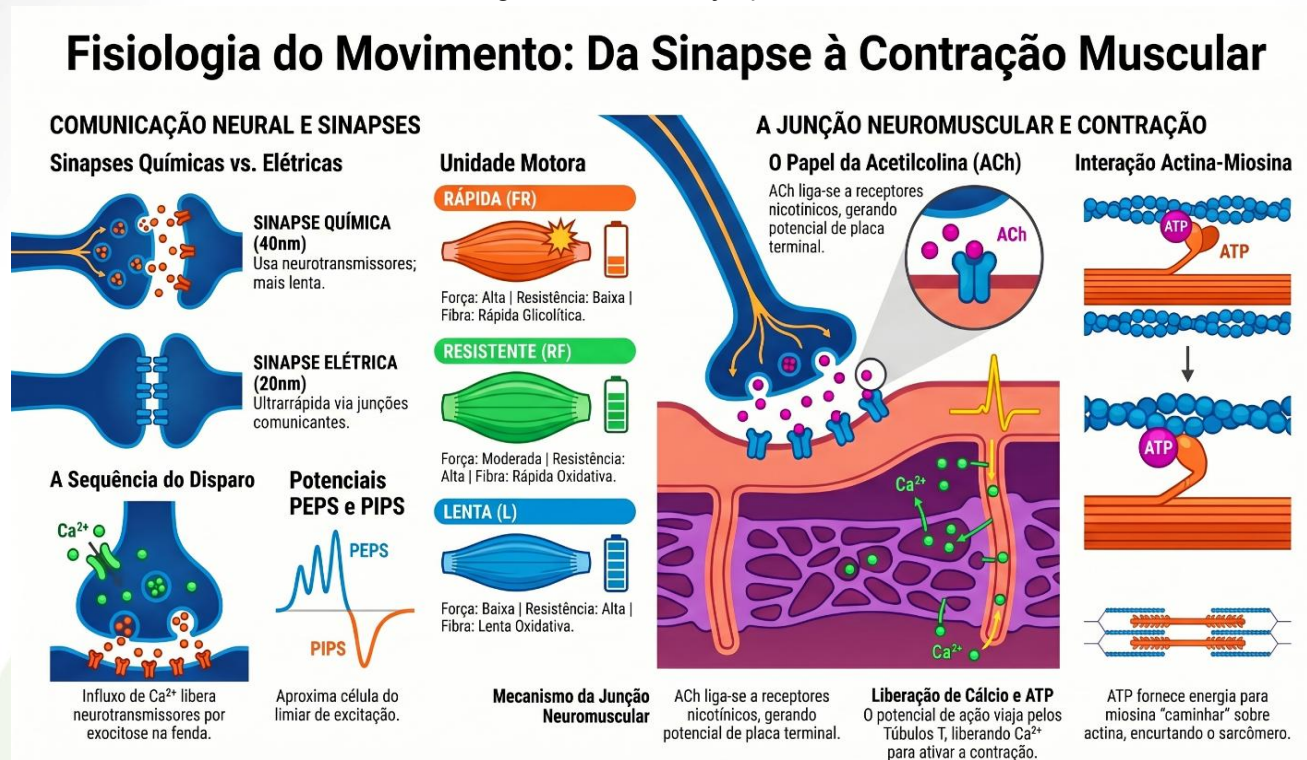
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Organização e função da junção neuromuscular

A JNM representa o elo essencial entre o sistema nervoso e o músculo esquelético, sendo o ponto onde o estímulo neural é convertido em ação muscular. É por meio dessa estrutura altamente especializada que o impulso elétrico proveniente do motoneurônio é transmitido às fibras musculares, desencadeando a contração e possibilitando a produção de força e o controle dos movimentos voluntários. Quando há comprometimento em sua organização ou funcionamento, a capacidade de ativação muscular é diretamente afetada, o que repercute no desempenho físico e na funcionalidade, sobretudo durante o envelhecimento (LARSSON et al., 2019; MOSS et al., 2025).

Sob a perspectiva fisiológica, a JNM está inserida no contexto da unidade motora, formada pelo motoneurônio, suas ramificações axonais e o conjunto de fibras musculares que ele inerva. A integridade dessa relação é determinante para a manutenção da força e da coordenação motora. No entanto, evidências indicam que essa estrutura é particularmente vulnerável ao avanço da idade, sendo um dos principais pontos de fragilidade do sistema neuromuscular e contribuindo para o declínio funcional observado em indivíduos mais velhos (MOSS et al., 2025). A Figura 1 apresenta a estrutura da JNM.

Figura 1. Estrutura da junção neuromuscular.



Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial – IA – NotebookLM (Google, 2026).

Alterações estruturais no envelhecimento

O envelhecimento está associado a mudanças graduais na estrutura da JNM, que comprometem sua eficiência funcional. Entre as principais alterações, destacam-se a fragmentação da placa motora, a redução da densidade de receptores de acetilcolina e modificações na organização sináptica, incluindo aumento da complexidade da arborização dos terminais nervosos, redução de vesículas sinápticas e alterações nas zonas ativas de liberação de neurotransmissores (DESCHENES et al., 2022). Essas transformações impactam diretamente a transmissão do impulso nervoso para o músculo, favorecendo processos de desnervação parcial. Em resposta, o organismo tenta compensar por meio de mecanismos de reinervação, embora essas adaptações nem sempre sejam suficientes para restaurar plenamente a função original (ARNOLD; CLARK, 2023; MOSS et al., 2025).

Nesse contexto, também ocorre uma reorganização das unidades motoras, caracterizada pelo aumento do tamanho das unidades remanescentes devido à reinervação colateral. Apesar desse ajuste adaptativo, sua eficácia é limitada ao longo do tempo, resultando em uma redução

progressiva da eficiência neuromuscular. Essas alterações são consideradas centrais na transição entre o envelhecimento fisiológico e o desenvolvimento da sarcopenia, evidenciando o papel crítico da integridade neuromuscular na manutenção da funcionalidade (LARSSON et al., 2019).

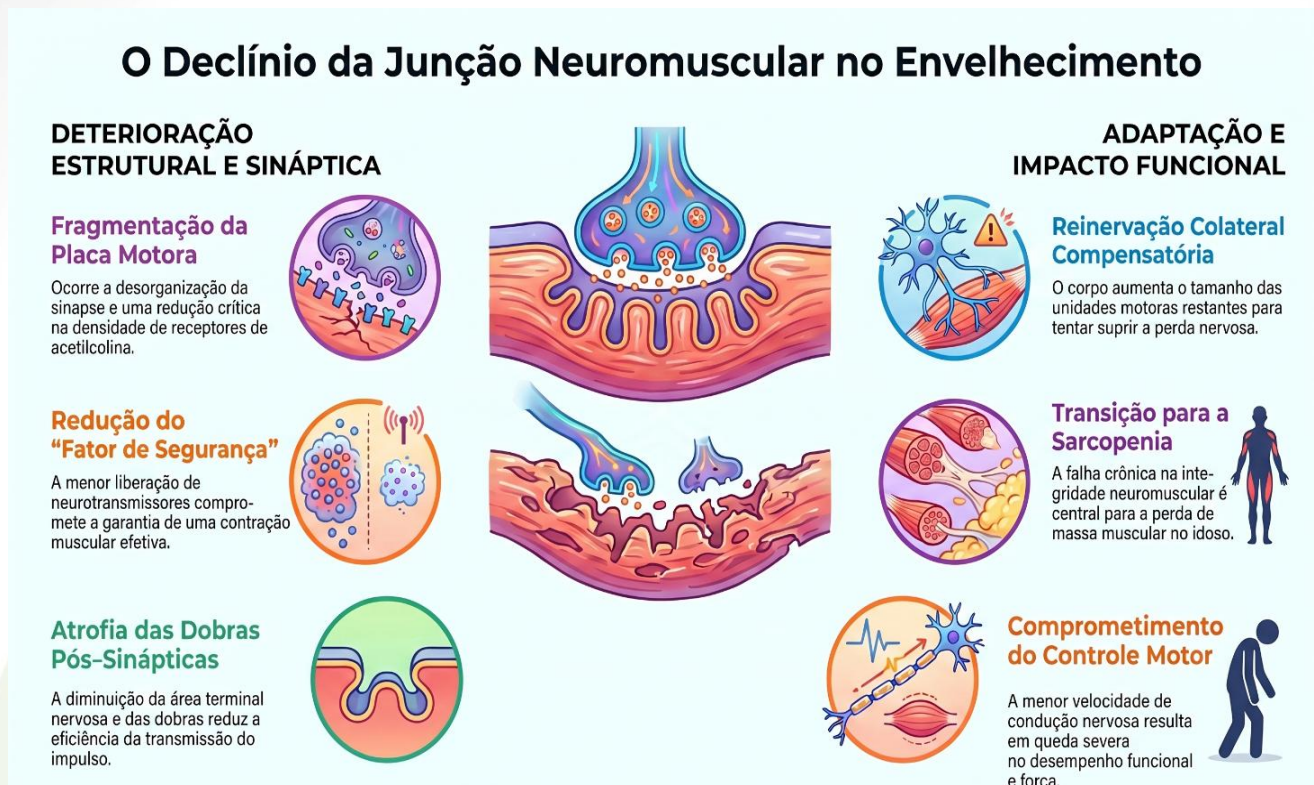
Estudos recentes indicam ainda que a JNM apresenta elevada plasticidade ao longo da vida, sendo constantemente remodelada em resposta a diferentes estímulos. Contudo, com o avanço da idade, essa capacidade adaptativa se torna menos eficiente, favorecendo a desorganização estrutural da sinapse, como a fragmentação da placa motora e a diminuição dos receptores de acetilcolina (IYER; SHAH; LOVERING, 2021).

Outro aspecto relevante envolve o chamado “fator de segurança” da transmissão neuromuscular, que assegura que cada impulso nervoso seja capaz de gerar uma contração muscular efetiva. Com o envelhecimento, alterações na liberação de acetilcolina e na densidade de seus receptores reduzem esse fator, comprometendo a confiabilidade da transmissão sináptica (TINTIGNAC; BRENNER; RÜEGG, 2015).

Além disso, observa-se uma diminuição da área terminal nervosa, redução das dobras pós-sinápticas e menor velocidade de condução nervosa, o que evidencia um processo progressivo de deterioração funcional. Em conjunto, essas alterações contribuem para a queda da capacidade de ativação muscular, afetando diretamente a força, o controle motor e o desempenho funcional em indivíduos idosos (GONZALEZ-FREIRE et al., 2014).

A Figura 2 apresenta as alterações que ocorrem na JNM de acordo com o envelhecimento.

Figura 2. Declínio da junção neuromuscular no envelhecimento.



Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial – IA – NotebookLM (Google, 2026).

Disfunção da transmissão neuromuscular

Para além das mudanças estruturais, o envelhecimento também compromete de forma significativa o funcionamento da JNM, favorecendo falhas na transmissão sináptica. Esse comprometimento envolve uma menor eficiência na liberação de neurotransmissores, alterações na resposta pós-sináptica e instabilidade na propagação do impulso nervoso, o que prejudica a comunicação entre o sistema nervoso e o músculo (ARNOLD; CLARK, 2023).

Estudos baseados em eletromiografia reforçam esse cenário ao evidenciar o aumento do *jitter* neuromuscular, considerado um marcador clássico de instabilidade na transmissão sináptica. Esse fenômeno expressa variações no intervalo de tempo entre o estímulo nervoso e a resposta muscular, indicando uma deterioração funcional da JNM e menor confiabilidade na ativação muscular (SARTO et al., 2024; CUI et al., 2025).

Paralelamente, alterações no sistema neural central também desempenham papel importante nesse processo. Observa-se redução do comando descendente, menor recrutamento

de unidades motoras e diminuição da frequência de disparo dos neurônios motores, fatores que impactam diretamente a capacidade de gerar força. Esses achados reforçam que a perda de força associada ao envelhecimento não depende apenas de alterações musculares, mas é fortemente influenciada por mecanismos neurais (CLARK, 2023).

Evidências experimentais reforçam esse cenário ao demonstrar que o envelhecimento não está necessariamente associado à perda significativa de motoneurônios, mas sim a uma importante redução das conexões sinápticas que os modulam. Estudos em modelo animal evidenciam diminuição de aproximadamente 40% das aferências colinérgicas e 45% das glutamatérgicas sobre os motoneurônios, além de redução da velocidade de condução nervosa e da amplitude do potencial de ação muscular. Observa-se ainda o aumento expressivo de processos inflamatórios no sistema nervoso, com ativação de microglia e astrócitos em perfis pró-inflamatórios, caracterizando um ambiente neurodegenerativo. Essas alterações contribuem para a instabilidade da transmissão neuromuscular e para a redução da eficiência funcional do sistema neuromuscular no envelhecimento (BLASCO et al., 2020).

Perda de unidades motoras e remodelação neural

A degeneração dos motoneurônios é reconhecida como um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da sarcopenia. A perda progressiva dessas células reduz o número de unidades motoras funcionais, comprometendo diretamente a capacidade de produzir força muscular (LARSSON et al., 2019).

Embora o organismo tente compensar esse processo por meio da reinervação de fibras musculares que perderam sua inervação original, essa adaptação não ocorre de forma plenamente eficaz. Como resultado, formam-se unidades motoras maiores, porém com menor eficiência funcional. Paralelamente, estudos evidenciam aumento na complexidade dos potenciais de ação das unidades motoras, o que reflete alterações na organização e no funcionamento do sistema neuromuscular (SARTO et al., 2024).

Essas transformações têm impacto direto sobre o controle motor, tornando os movimentos menos precisos e reduzindo a capacidade de resposta rápida a estímulos. Tais limitações são particularmente relevantes no contexto do envelhecimento, pois comprometem

a funcionalidade e aumentam a vulnerabilidade a situações como quedas e perda de independência.

Mecanismos moleculares e celulares

A disfunção da JNM na sarcopenia resulta de uma série de alterações que acontecem em nível molecular e celular, afetando de forma progressiva a comunicação entre o sistema nervoso e o músculo. Entre os principais mecanismos envolvidos estão a disfunção mitocondrial, o aumento do estresse oxidativo e a presença de inflamação crônica de baixo grau. Esses processos atuam de maneira integrada, comprometendo a integridade da JNM e contribuindo para o declínio da função muscular com o envelhecimento (NISHIKAWA et al., 2021; MIAO et al., 2024).

Como consequência, ocorre um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas, favorecendo a atrofia muscular. Ao mesmo tempo, alterações epigenéticas e mudanças na expressão de proteínas específicas, como a proteína precursora amiloide, também têm sido associadas à piora da função neuromuscular. Isso indica que o envelhecimento não envolve apenas mudanças estruturais, mas também uma complexa regulação gênica que influencia diretamente a funcionalidade muscular (WU et al., 2023). Nesse cenário, a degeneração dos receptores de acetilcolina se destaca como um dos eventos mais relevantes, pois compromete a transmissão do impulso nervoso e reduz a eficiência da contração muscular (BAO et al., 2020).

Além disso, vias metabólicas e hormonais exercem um papel importante na regulação da função neuromuscular. Quando essas vias estão desreguladas, elas potencializam o declínio funcional, agravando a perda de força e desempenho físico. Entre os mecanismos envolvidos, a disfunção mitocondrial merece destaque por atuar como um eixo central nesse processo. Alterações na dinâmica das mitocôndrias, como redução da biogênese, acúmulo de danos ao DNA mitocondrial e aumento do estresse oxidativo, afetam diretamente tanto a JNM quanto as unidades motoras (RYGIEL; PICARD; TURNBULL, 2016). Como resultado, há ativação de vias pró-apoptóticas, redução da produção de energia e menor capacidade de regeneração muscular.

O ambiente oxidativo também contribui para a degradação de componentes sinápticos, prejudicando ainda mais a eficiência da transmissão neuromuscular. Ao mesmo tempo, a inflamação crônica de baixo grau, típica do envelhecimento, cria um ambiente catabólico persistente, acelerando a degradação proteica e aumentando a instabilidade da JNM, o que favorece a progressão da sarcopenia (LIU et al., 2025).

Nesse contexto, a manutenção da integridade da JNM depende de uma rede complexa de vias de sinalização intracelular. Entre elas, destaca-se a via TOR (*Target of Rapamycin*), que regula processos essenciais como a síntese proteica, a autofagia e a homeostase celular, sendo fundamental para a estabilidade da sinapse neuromuscular (CASTETS; HAM; RÜEGG, 2020). Com o envelhecimento, alterações na atividade do mTOR tornam-se mais evidentes, contribuindo para o desequilíbrio entre síntese e degradação proteica e favorecendo a degeneração da JNM.

Além disso, outras vias, como o eixo IGF-1/Akt e a via da miostatina, também desempenham papel importante na regulação da massa muscular e da função neuromuscular. Enquanto o IGF-1/Akt está relacionado a efeitos anabólicos e à preservação da massa muscular, a miostatina atua como um freio no crescimento muscular. O desequilíbrio entre essas vias contribui para o declínio funcional observado na sarcopenia, tornando-as alvos promissores para futuras intervenções terapêuticas (PARK; KWON; KWON, 2017).

Junção neuromuscular como evento precoce da sarcopenia

Evidências recentes têm mostrado que as alterações na JNM surgem de maneira precoce ao longo do envelhecimento, frequentemente antecedendo a perda mais evidente de massa muscular. Estudos realizados com humanos indicam que sinais iniciais de instabilidade neuromuscular, como o aumento do *jitter* e a redução do número de unidades motoras, já podem ser observados em idosos que ainda não apresentam diagnóstico clínico de sarcopenia (SARTO et al., 2024; CUI et al., 2025). Esse achado sugere que a disfunção neuromuscular pode atuar como um marcador precoce da doença, ampliando a compreensão sobre sua origem e evolução.

Sob a perspectiva estrutural, há indícios consistentes de que a degeneração da JNM ocorre antes mesmo da atrofia muscular, o que sustenta a hipótese de um componente neurogênico relevante na sarcopenia. Nesse cenário, a desnervação se destaca como um dos

eventos iniciais da fisiopatologia, indicando que as alterações no sistema nervoso não devem ser vistas apenas como consequências do envelhecimento muscular, mas como fatores determinantes no desenvolvimento da condição (BAO et al., 2020).

A literatura contemporânea reforça essa interpretação ao apontar que a degeneração da JNM pode desempenhar um papel central no desencadeamento da sarcopenia, e não apenas em sua progressão (KHOSA et al., 2019). A perda gradual de motoneurônios inicia um ciclo contínuo de desnervação seguido por tentativas de reinervação. Embora esse processo tenha inicialmente um caráter compensatório, sua eficiência diminui com o avançar da idade, tornando-se insuficiente para manter a integridade do tecido muscular.

Como consequência, observa-se aumento do apoptose de fibras musculares, redução da capacidade de ativação e declínio funcional progressivo (GONZALEZ-FREIRE et al., 2014). Esse conjunto de alterações evidencia que a sarcopenia envolve, de forma central, mecanismos de origem neural, sendo a JNM um ponto-chave na comunicação entre o sistema nervoso e o músculo esquelético.

Resultados experimentais corroboram essa perspectiva ao demonstrar que alterações na JNM precedem modificações estruturais nas fibras musculares, uma vez que os sinais de desnervação já foram identificados antes do aparecimento de atrofia ou mudanças no tipo de fibra, indicando que o comprometimento neural se instala precocemente no curso da sarcopenia (DESCHENES et al., 2010).

Diante disso, consolida-se a ideia de que a sarcopenia possui uma base neurogênica significativa, na qual a perda de unidades motoras e a limitação dos mecanismos de reinervação desempenham papel central. Como resultado, a redução da capacidade funcional pode emergir mesmo na ausência de alterações musculares evidentes, reforçando a importância de considerar os componentes neurais na compreensão e no manejo dessa condição.

Biomarcadores e métodos de avaliação

A avaliação da integridade da JNM pode ser realizada por diferentes abordagens, sendo a eletromiografia uma das ferramentas mais relevantes nesse contexto. Entre as técnicas disponíveis, a eletromiografia de fibra única se destaca pela elevada sensibilidade, permitindo

identificar alterações sutis na transmissão neuromuscular mesmo em estágios iniciais de comprometimento funcional (CUI et al., 2025).

Além das abordagens eletrofisiológicas, o uso de biomarcadores tem emergido como uma estratégia complementar importante para a identificação e o acompanhamento da deterioração neuromuscular. Nesse cenário, destacam-se o fragmento C-terminal da agrina e o neurofilamento leve, que têm sido apontados como indicadores promissores por refletirem processos de degradação da JNM e de dano neuronal. Esses marcadores ampliam as possibilidades de diagnóstico precoce e de monitoramento da progressão da sarcopenia, contribuindo tanto para a prática clínica quanto para o avanço das investigações científicas (CUI et al., 2025; SARTO et al., 2024).

O avanço na identificação desses biomarcadores tem aprofundado a compreensão dos mecanismos envolvidos na deterioração neuromuscular. Entre os principais alvos de investigação, destacam-se o fragmento C-terminal da agrina, reconhecido como um indicador direto da degradação da JNM, e o neurofilamento leve, amplamente utilizado como marcador de dano neuronal. Além disso, proteínas como o BDNF e a SNAP25 têm sido associadas à função sináptica e à plasticidade neural, evidenciando a complexidade dos processos envolvidos na manutenção da integridade neuromuscular.

Evidências recentes indicam que o fragmento C-terminal da agrina apresenta elevada sensibilidade para detectar instabilidade na JNM, estando associado à piora da função física e ao declínio funcional em indivíduos idosos (MOREIRA-PAIS et al., 2022; CASATI et al., 2019). Nesse sentido, esses biomarcadores se consolidam como ferramentas promissoras não apenas para o diagnóstico precoce da sarcopenia, mas também para o acompanhamento da progressão da doença e da resposta a intervenções terapêuticas.

A Tabela 1 sintetiza as informações dessa seção, quanto aos biomarcadores e métodos de avaliação.

Tabela 1. Síntese dos biomarcadores e métodos de avaliação.

Categoria	Ferramenta	O que avalia	Aplicação
Eletrofisiológica	EMG	Transmissão neuromuscular	Diagnóstico
Eletrofisiológica	EMG fibra única	Instabilidade sináptica	Deteção precoce

Categoria	Ferramenta	O que avalia	Aplicação
Biomarcador	Agrina	Degradação da JNM	Progressão
Biomarcador	Neurofilamento	Dano neural	Prognóstico
Molecular	BDNF	Plasticidade	Intervenção
Molecular	SNAP25	Função sináptica	Pesquisa

Fonte: Elaborado pelos autores.

Nota: EMG = eletromiografia; JNM: junção neuromuscular.

Implicações funcionais e clínicas

As alterações na JNM exercem impacto direto sobre a funcionalidade, uma vez que comprometem a eficiência da ativação muscular. Como consequência, observa-se redução da força, prejuízo da mobilidade e aumento do risco de quedas, especialmente em indivíduos idosos (ARNOLD; CLARK, 2023; AROSIO et al., 2023).

Nesse contexto, a sarcopenia assume elevada relevância clínica, estando associada a desfechos adversos importantes, como maior risco de hospitalização, institucionalização e mortalidade, além de impacto significativo na qualidade de vida (CLARK, 2023). Trata-se de uma condição altamente prevalente em nível global, afetando aproximadamente 5 a 10% da população geral e podendo alcançar entre 10 e 27% dos idosos (GAO et al., 2025). Em populações mais vulneráveis, como indivíduos institucionalizados ou hospitalizados, essa prevalência pode ultrapassar 40 a 50%, evidenciando sua magnitude como um importante problema de saúde pública.

Além disso, a sarcopenia está diretamente relacionada ao aumento do risco de quedas, fraturas, incapacidade funcional e morte, configurando-se como um dos principais determinantes da perda de independência no envelhecimento. Nesse cenário, a identificação precoce de alterações neuromusculares torna-se essencial, não apenas para o diagnóstico, mas também como estratégia preventiva capaz de retardar a progressão da doença e minimizar seus impactos sobre a funcionalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; BEAUDART et al., 2017; SHAFIEE et al., 2017).

Intervenções e estratégias terapêuticas

Diversas estratégias têm sido propostas para atenuar os efeitos da disfunção da JNM na sarcopenia, com destaque para o exercício físico. Entre essas abordagens, o treinamento resistido se consolida como a intervenção mais eficaz, principalmente por sua capacidade de induzir adaptações neuromusculares que resultam em melhora da força, da ativação muscular e da funcionalidade (CUI et al., 2025).

Além disso, evidências recentes indicam que o exercício físico exerce um papel modulador sobre fatores genéticos associados à JNM, sendo capaz de reduzir em aproximadamente 26% o risco de fragilidade, mesmo em indivíduos com predisposição genética (ZHANG et al., 2021). Programas combinados, que integram treinamento resistido e exercício aeróbico, também têm demonstrado benefícios expressivos, com aumentos entre 20 e 35% na força muscular, além de melhorias na eficiência neuromuscular e na capacidade funcional (LIU et al., 2025).

No campo nutricional, diversos grupos de especialistas recomendam, para indivíduos idosos saudáveis, um consumo diário entre 1,0 e 1,2 g/kg de peso corporal, e entre 1,2 e 1,5 g/kg/dia para aqueles com doenças agudas ou crônicas ou em risco de desnutrição, valores associados ao estímulo da síntese proteica e à atenuação da perda muscular relacionada ao envelhecimento (BAUER et al., 2013; DEUTZ et al., 2014; NOWSON; O'CONNELL, 2015; HARRIS; DEPALMA; BARKOUKIS, 2025).

Concomitantemente, novas abordagens terapêuticas vêm sendo exploradas, incluindo moduladores hormonais, inibidores de miostatina e estratégias baseadas em células-tronco. Embora ainda em fase de desenvolvimento, essas intervenções apresentam potencial promissor para preservar a integridade da JNM e retardar a progressão da sarcopenia, ampliando as perspectivas de tratamento dessa condição (ROLLAND et al., 2023; LI et al., 2025).

Novas fronteiras e perspectivas futuras

A JNM tem se consolidado como um alvo terapêutico promissor no contexto do envelhecimento, especialmente diante dos avanços recentes na área biomédica. Abordagens baseadas em biotecnologia, terapia gênica e modulação molecular vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de preservar ou restaurar a função neuromuscular, atuando diretamente nos mecanismos que sustentam a comunicação entre o sistema nervoso e o músculo (MOSS et al.,

2025). Esse movimento acompanha uma mudança importante na forma de compreender a sarcopenia, que deixa de ser vista apenas como um fenômeno muscular isolado e passa a ser interpretada como uma condição multissistêmica.

Nessa perspectiva, a integração entre diferentes sistemas biológicos, especialmente por meio do eixo músculo-cérebro, tem ampliado a compreensão da doença. As alterações neuromusculares passam a ser entendidas como parte de um processo sistêmico, no qual fatores neurais, metabólicos e comportamentais interagem de maneira dinâmica (AROSIO et al., 2023). Assim, a sarcopenia emerge como resultado da interação entre os sistemas neuromuscular, metabólico e cardiovascular, tendo a JNM como um ponto central de convergência entre os sinais neurais e as respostas musculares (POPESCU et al., 2026).

Dentro desse contexto mais amplo, evidências indicam que o sistema nervoso central desempenha papel relevante na fisiopatologia da sarcopenia. Alterações como atrofia cortical, com reduções que podem variar entre 4 e 16%, diminuição da substância branca ao longo do envelhecimento, estimada em cerca de 2,5% por década, e redução da conectividade neural estão associadas ao declínio da função motora (BORZUOLA et al., 2020). Esses achados reforçam que o comprometimento não se limita ao músculo, mas envolve também estruturas centrais responsáveis pelo controle motor.

Como consequência, esses déficits neurais impactam diretamente a capacidade de ativação voluntária do músculo, contribuindo para o desenvolvimento da dinapenia e para a redução da força, mesmo na ausência de perdas significativas de massa muscular. Além disso, a reorganização das unidades motoras e a diminuição da velocidade de condução nervosa evidenciam adaptações compensatórias que, ao longo do tempo, tornam-se insuficientes para manter a função muscular. Em conjunto, esses elementos reforçam o caráter sistêmico da sarcopenia e a necessidade de abordagens integradas tanto para sua investigação quanto para seu tratamento (KWON; YOON, 2017).

A Figura 3 apresenta a JNM como um eixo central na fisiopatologia da sarcopenia, integrando alterações neurais, metabólicas, cardiovasculares e comportamentais associadas ao envelhecimento, além de suas consequências funcionais e possíveis intervenções terapêuticas.

Figura 3. Fluxo fisiopatológico da sarcopenia mediado pela disfunção da junção neuromuscular

A Junção Neuromuscular: O Coração da Sarcopenia Sistêmica

O Declínio do Sistema Nervoso Central



Atrofia Cortical Acentuada

Reduções no córtex podem variar entre 4% e 16%, impactando o controle motor.



Redução da Substância Branca

Ocorre uma diminuição estimada em 2,5% por década durante o envelhecimento.



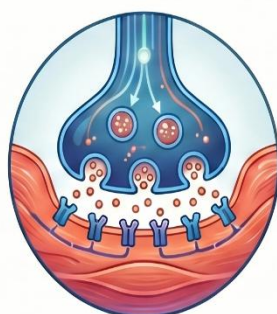
Perda de Conectividade Neural

A falha na comunicação central prejudica a ativação voluntária dos músculos.



Condução Nervosa

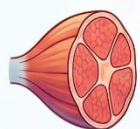
Pode ser afetada, mas não é um indicador primário isolado.



A Junção Neuromuscular (JNM): O Ponto Central de Convergência

Onde falhas no sistema nervoso e no metabolismo resultam no declínio funcional do idoso.

Impactos Funcionais e Diagnóstico



Sarcopenia

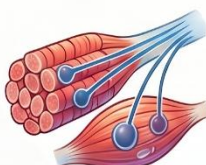


Dinapenia

Dinapenia

Dinapenia (perda de força sem redução significativa de massa) vs. Sarcopenia (perda de massa e força).

Dinapenia vs. Sarcopenia



Adaptações Compensatórias Insuficientes

A reorganização das unidades motoras torna-se ineficaz para manter a função muscular.



Sistema Nervoso



Metabólico



Cardiovascular

Abordagem Multissistêmica

O tratamento exige intervenções que integrem os sistemas nervoso, metabólico e cardiovascular.

Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial – IA – NotebookLM (Google, 2026).

CONCLUSÃO

A JNM desempenha papel central no declínio neuromuscular associado ao envelhecimento, sendo diretamente afetada por alterações estruturais e funcionais que comprometem a transmissão sináptica e a ativação muscular. Esses processos contribuem para a redução da força, do controle motor e da funcionalidade, configurando-se como elementos-chave na fisiopatologia da sarcopenia.

Dessa forma, a sarcopenia deve ser compreendida como uma condição multissistêmica, com forte participação de mecanismos neurais, e não apenas como perda de massa muscular. A identificação precoce dessas alterações, aliada a intervenções como o treinamento resistido e estratégias nutricionais, mostra-se fundamental para atenuar seus efeitos e preservar a funcionalidade.

Assim, o avanço no entendimento da JNM e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas a esse sistema são essenciais para promover um envelhecimento mais saudável e funcional.

Declaração de uso de inteligência artificial: foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial (IA), incluindo o ChatGPT (OpenAI, 2026) para tradução, organização e revisão textual, além do Consensus (Consensus, 2026) para obtenção de resultados e apoio ao referencial teórico, e do NotebookLM (Google, 2026) para auxílio na elaboração de imagens. Todo o conteúdo foi revisado criticamente pelos autores, que assumem integral responsabilidade pelas informações apresentadas.

Conflito de interesses: os autores afirmam não haver nenhum conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- AROSIO, Beatrice et al. Sarcopenia and cognitive decline in older adults: targeting the muscle–brain axis. *Nutrients*, Basel, v. 15, n. 8, p. 1853, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15081853>.
- ARNOLD, W. David; CLARK, Brian C. Neuromuscular junction transmission failure in aging and sarcopenia: the nexus of the neurological and muscular systems. *Ageing Research Reviews*, v. 89, p. 101966, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101966>.
- BAO, Zhengyuan et al. AChRs degeneration at neuromuscular junction in aging-associated sarcopenia: a systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 597811, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.597811>.
- BAUER, Jürgen et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 14, n. 8, p. 542–559, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
- BEAUDART, C. et al. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 12, n. 1, e0169548, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>.
- BLASCO, Alba et al. Motoneuron deafferentation and gliosis occur in association with neuromuscular regressive changes during ageing in mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 11, n. 6, p. 1628–1660, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12599>
- BORZUOLA, Riccardo et al. Central and peripheral neuromuscular adaptations to ageing. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 3, p. 741, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030741>.

- CASATI, Martina et al. The biological foundations of sarcopenia: established and promising markers. *Frontiers in Medicine*, v. 6, p. 184, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00184>.
- CASTETS, Perrine; HAM, Daniel J.; RÜEGG, Markus A. The TOR pathway at the neuromuscular junction: more than a metabolic player? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 13, p. 162, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00162>.
- CLARK, Brian C. Neural mechanisms of age-related loss of muscle performance and physical function. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 78, n. S1, p. S8–S13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad029>.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 48, n. 1, p. 16–31, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- CUI, Can et al. Exploring motor unit and neuromuscular junction dysfunction in aging and sarcopenia: insights from electromyography in systematic review. *GeroScience*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01760-0>.
- DESCHENES, Michael R. et al. Adaptive remodeling of the neuromuscular junction with aging. *Cells*, v. 11, n. 7, p. 1150, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11071150>.
- DESCHENES, Michael R. et al. Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia-related alterations in myofibers. *Experimental Gerontology*, v. 45, n. 5, p. 389–393, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.03.007>.
- DEUTZ, Nicolaas E. P. et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 929–936, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>
- GAO, Yin et al. Exploration of pathogenesis and cutting-edge treatment strategies of sarcopenia: a narrative review. *Clinical Interventions in Aging*, v. 20, p. 659–684, 2025. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S517833>.
- GONZALEZ-FREIRE, Marta et al. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 6, p. 208, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00208>.
- HARRIS, Stephanie; DEPALMA, Jessica; BARKOUKIS, Hope. Protein and aging: practicalities and practice. *Nutrients*, v. 17, p. 2461, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17152461>
- IYER, Shama R.; SHAH, Sameer B.; LOVERING, Richard M. The neuromuscular junction: roles in aging and neuromuscular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 15, p. 8058, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158058>.

KHOSA, Shaweta et al. An overview of neuromuscular junction aging findings in human and animal studies. *Current Aging Science*, v. 12, n. 1, p. 28–34, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874609812666190603165746>.

KWON, Young Nam; YOON, Sung Sang. Sarcopenia: neurological point of view. *Journal of Bone Metabolism*, v. 24, n. 2, p. 83–89, 2017. DOI: <https://doi.org/10.11005/jbm.2017.24.2.83>.

LARSSON, Lars et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 1, p. 427–511, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017>.

LI, Na et al. Microenvironment-driven satellite cell regeneration and repair in aging-related sarcopenia: mechanisms and therapeutic frontiers. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 16, p. 545, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04481-5>.

LIU, Xiangliang et al. Therapeutic advances in sarcopenia management: from traditional interventions to personalized medicine. *Clinical Nutrition*, v. 51, p. 187–197, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.06.007>.

MIAO, Yanmei et al. Unraveling the causes of sarcopenia: roles of neuromuscular junction impairment and mitochondrial dysfunction. *Physiological Reports*, v. 12, e15917, 2024. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.15917>.

MOREIRA-PAIS, Alexandra et al. A neuromuscular perspective of sarcopenia pathogenesis: deciphering the signaling pathways involved. *GeroScience*, v. 44, p. 1199–1213, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00510-2>.

MOSS, Kathryn R. et al. The neuromuscular junction: a shared vulnerability in aging and disease. *Journal of Neuroscience*, v. 45, n. 46, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1353-25.2025>.

NISHIKAWA, Hiroki et al. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 48, p. 156, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>.

NOWSON, Caryl; O'CONNELL, Stella. Protein requirements and recommendations for older people: a review. *Nutrients*, v. 7, p. 6874–6899, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7085311>

OUZZANI, M. et al. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

PARK, Sung Sup; KWON, Eun-Soo; KWON, Ki-Sun. Molecular mechanisms and therapeutic interventions in sarcopenia. *Journal of Bone Metabolism*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.08.098>.

POPESCU, Cristina et al. Sarcopenia as a multisystem disorder—connections with neural and cardiovascular systems: a related PRISMA systematic literature review. *Life*, v. 16, p. 68, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3390/life16010068>.

ROLLAND, Yves et al. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*, v. 149, p. 155597, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155597>

RYGIEL, Karolina A.; PICARD, Martin; TURNBULL, Doug M. The ageing neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective. *The Journal of Physiology*, v. 594, n. 16, p. 4499–4512, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271212>.

SARTO, Fabio et al. Neuromuscular impairment at different stages of human sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13531>

SHAFIEE, G. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, v. 16, p. 21, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>.

TINTIGNAC, Lionel A.; BRENNER, Hans-Rudolf; RÜEGG, Markus A. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting. *Physiological Reviews*, v. 95, p. 809–852, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2014>.

WU, Min-Yi et al. APP in the neuromuscular junction for the development of sarcopenia and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 9, p. 7809, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097809>.

ZHANG, Yu-Jie et al. Association of regular aerobic exercises and neuromuscular junction variants with incidence of frailty: an analysis of the Chinese longitudinal health and longevity survey. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 12, p. 350–357, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12658>