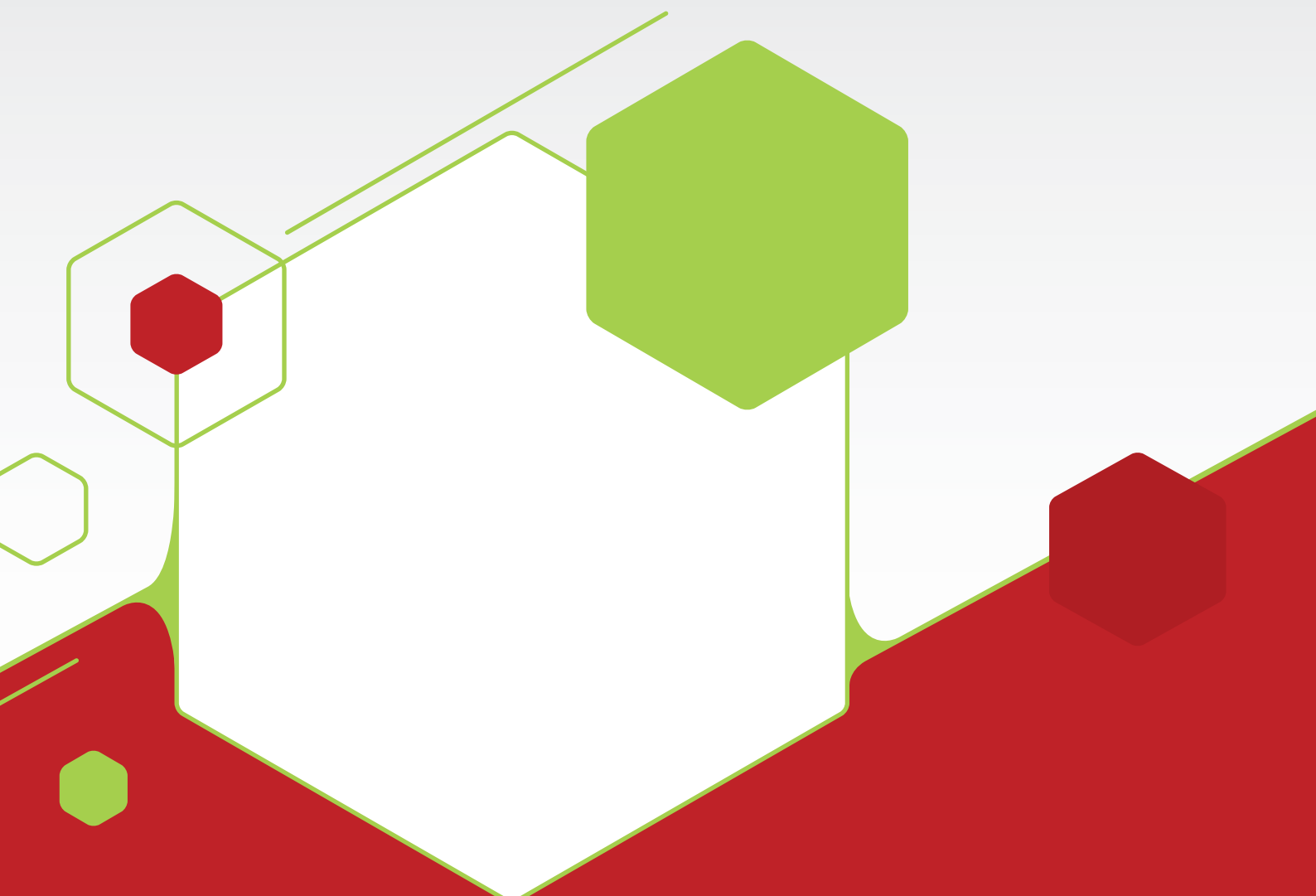


MONOGRAFIA

Colfley

MUSCULAR





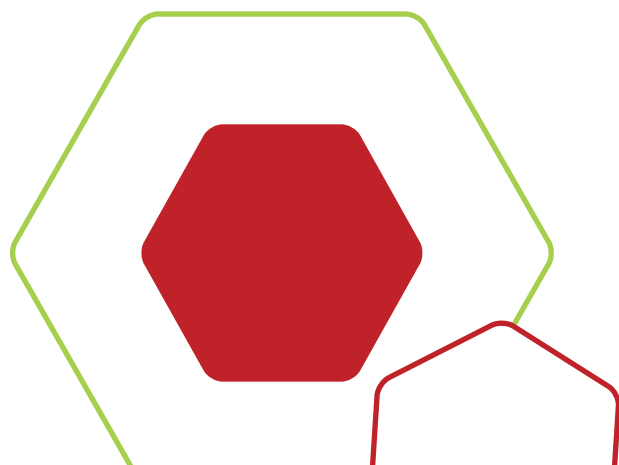
Dr. Marcelo Valente
(CRM 94560-SP)

Presidente da Sociedade Brasileira de
Geriatria e Gerontologia – São Paulo
(2018-2020)

Professor do setor de Geriatria da Santa
Casa de São Paulo

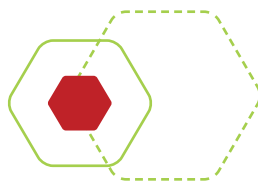
Professor do setor de Geriatria da
Faculdade de Medicina do ABC

1. Introdução	4
2. Saúde muscular e as fases da vida	4
3. Fatores relacionados à perda da saúde muscular	5
4. Sarcopenia	7
5. β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB)	8
6. Colágeno hidrolisado	11
7. Vitamina D	12
8. Conclusão	13
Referências bibliográficas	13



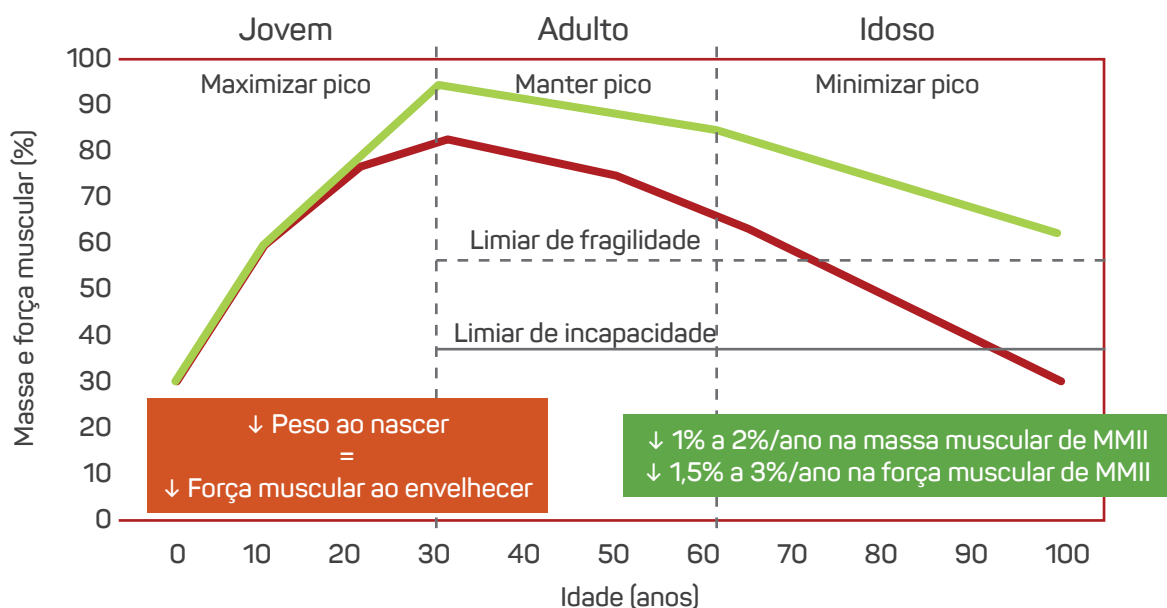
1. Introdução

O processo de envelhecimento é acompanhado por diversas modificações na composição corporal do indivíduo. Enquanto ocorre diminuição da massa muscular, da massa óssea e da água corporal total, há um aumento da massa de gordura, com redistribuição da gordura do subcutâneo para abdome, fígado, músculo e osso¹⁻³. Estas modificações são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, sarcopenia e osteoporose, predispondo o indivíduo à perda de funcionalidade e aumentando a mortalidade^{2,3}.



2. Saúde muscular e as fases da vida

Apesar da perda de massa, força e função muscular ocorrer mais frequentemente durante o processo de envelhecimento, a saúde do sistema muscular deve ser considerada sob a perspectiva de um modelo contínuo de vida. Diversos estudos epidemiológicos têm mostrado associação entre baixo peso ao nascer e menor massa e força muscular tanto no jovem quanto no idoso, sugerindo importante contribuição do ambiente intrauterino na saúde muscular⁴⁻⁷. O crescimento e o desenvolvimento do sistema muscular na infância, na adolescência e no adulto jovem até os 25-30 anos, idade média em que os picos de massa e de força muscular são atingidos, também são fundamentais para a manutenção adequada da saúde muscular. Desta maneira, quanto menor for o pico alcançado, menor será a reserva funcional muscular e, portanto, maior chance de sarcopenia, fragilidade e incapacidade à medida que esse indivíduo envelhece (figura 1)^{8,9}.



MMII: membros inferiores

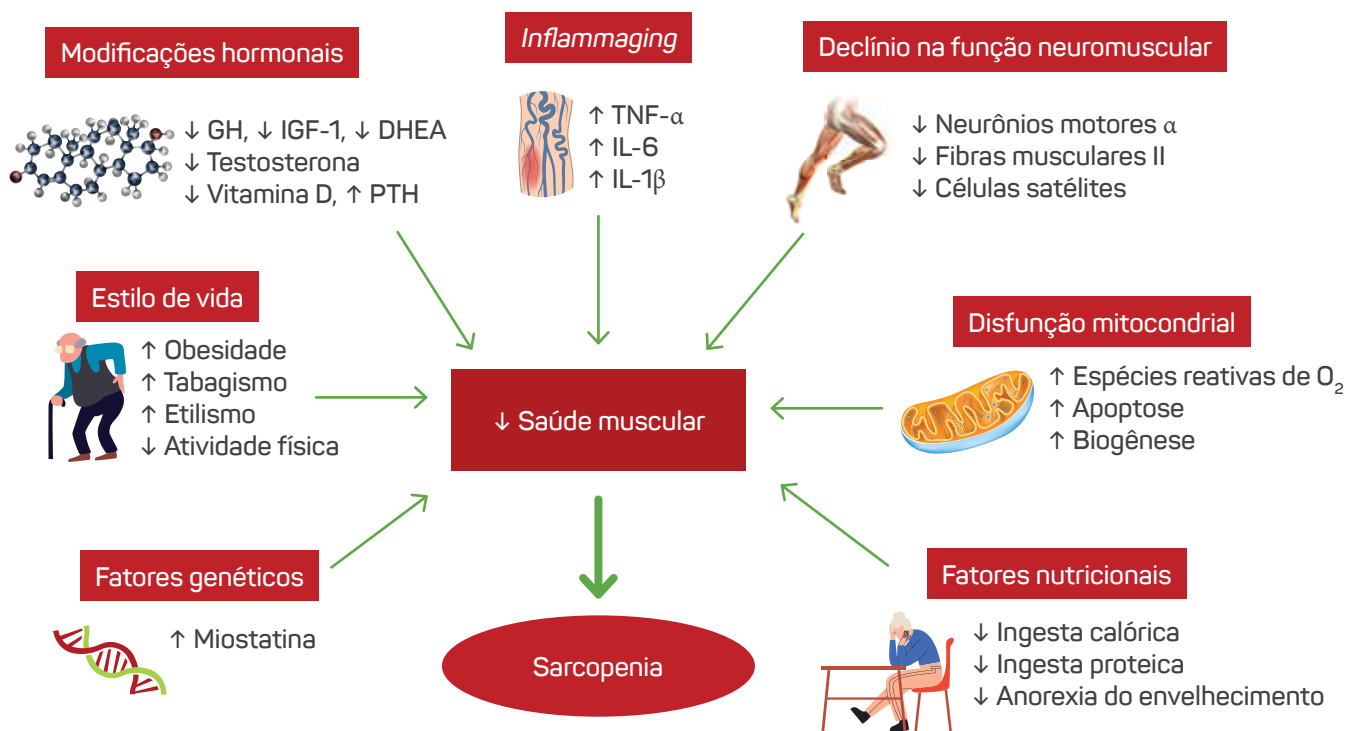
FIGURA 1 – A linha verde representa o indivíduo que atinge maior pico de massa e força muscular na fase jovem da vida. A linha vermelha representa o indivíduo que atinge menor pico muscular e, conseqüentemente, tem menor reserva muscular. Neste caso, há, portanto, maior chance de desenvolvimento de sarcopenia, fragilidade e incapacidade (modificada de Sayer *et al*, 2008)

Entre os 30 e 50 anos, tanto a massa quanto a força muscular permanecem relativamente estáveis, pois ocorre redução de 5% no número de fibras musculares e de cerca de 10% no tamanho destas fibras¹⁰. Contudo, após os 50 anos, ocorre declínio da massa muscular entre 1 a 2% ao ano, acentuando-se na sétima década de vida. Aos 80 anos, a perda pode chegar a 40%^{10,11}. Com relação à força, o declínio ocorre em uma proporção maior que a perda da massa muscular. Estima-se, após os 50 anos, perda de 1,5% de força ao ano e, após os 60 anos, esse declínio atinge cerca de 3% ao ano¹¹.

É importante ressaltar que há um predomínio de perda das fibras musculares do tipo IIB. As fibras tipo IIB são de contração rápida e fornecem grande potência e velocidade para atividades de curta duração e alta intensidade, como levantar de uma cadeira, subir um lance de escadas ou levantar um peso de 5 kg^{10,11}.

3. Fatores relacionados à perda da saúde muscular

A perda da saúde muscular é determinada pela ação de múltiplos fatores que, por diversos mecanismos, podem levar o indivíduo a desenvolver sarcopenia^{12,13}. Os principais fatores envolvidos são a diminuição da atividade física, a diminuição da ingestão calórica e proteica, as modificações hormonais, a inflamação sistêmica de baixo grau (*inflammaging*), o declínio no funcionamento do sistema neuromuscular, a disfunção mitocondrial e a genética (figura 2)¹⁴⁻¹⁶.



DHEA: deidroepiandrosterona; GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento insulina-símile 1; IL-1 β : interleucina 1 β ; IL-6: interleucina 6; PTH: paratormônio; TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

FIGURA 2 – Fatores relacionados à perda da saúde muscular e consequente desenvolvimento de sarcopenia (modificada de Ziaaldini *et al*, 2017)

A falta de atividade física, independentemente da faixa etária, constitui-se em um dos principais fatores de risco para diminuição da saúde muscular. Em indivíduos restritos ao leito e que param de realizar atividade física, a diminuição da força muscular ocorre antes da diminuição da massa muscular¹². Os exercícios aeróbicos, como caminhar, correr, pedalar ou nadar, assim como os exercícios resistidos, são fundamentais para o equilíbrio da saúde muscular. Os exercícios melhoram a adaptação neuromuscular, ativam células satélites e modulam a função mitocondrial. Além disso, reduzem os níveis de citocinas inflamatórias, a resistência insulínica e a gordura infiltrada no tecido muscular. Os exercícios resistidos são fundamentais para estimular síntese proteica muscular e aumentar massa, força e qualidade muscular^{16,17}.

A baixa ingesta calórica e proteica, em qualquer faixa etária, está associada à redução de cerca de 30% da síntese proteica muscular¹². A alimentação inadequada está entre os principais fatores relacionados ao desenvolvimento de sarcopenia e fragilidade entre os idosos. A anorexia do envelhecimento, que ocorre em cerca de 20 a 30% dos idosos, pode levar à diminuição da ingesta alimentar por diversos mecanismos. Entre os mecanismos principais, podemos citar: a redução da função de órgãos sensoriais como visão, olfato e paladar, perda da dentição ou prótese dentária mal adaptada, diminuição do apetite e saciedade precoce em decorrência do aumento da liberação de colecistoquinina, menor produção de grelina e óxido nítrico gástrico e elevação dos níveis de leptina^{18,19}. Portanto, a adequação da ingesta calórica e proteica torna-se fundamental para a preservação da saúde muscular. Para adultos saudáveis, recomenda-se a ingesta de 0,8 a 1,0 g/kg/dia de proteína^{20,21}, enquanto que atletas necessitam de 1,2 a 2,0 g/kg/dia de proteína²². Para idosos saudáveis recomenda-se ingesta de 30 kcal/kg/dia, e para aqueles com baixo peso (IMC \leq 21 kg/m²) orienta-se aumentar a ingesta para 32 a 38 kcal/kg/dia²³. Com relação ao consumo de proteínas, recomenda-se a ingesta de 1 a 1,2 g/kg/dia para a preservação da saúde muscular em idosos saudáveis. Para idosos com sarcopenia, recomenda-se elevar a ingesta para 1,2 a 1,5 g/kg/dia. No entanto, para pacientes com doença renal crônica e *clearance* de creatinina $<$ 30ml/min, deve-se limitar a ingesta proteica para 0,8 g/kg/dia^{23,24}.

O declínio de hormônios com ação anabólica, como a testosterona, o estrogênio, a deidroepiandrosterona (DHEA), o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) se inicia por volta dos 40 anos e está relacionado à diminuição de massa e força muscular^{12,15,25,26}.

O consumo excessivo e crônico de álcool pode levar à perda de massa e de força muscular. A miopatia alcoólica crônica é caracterizada por atrofia seletiva de fibras musculares tipo II, podendo ocorrer diminuição de cerca de 30% da massa muscular. A perda de massa e de força muscular determinada pelo álcool ocorre primariamente pela redução da síntese proteica muscular e não por degradação²⁷. Com relação ao tabagismo, estudos sugerem que a perda da saúde muscular ocorra tanto pela redução da síntese proteica muscular quanto pelo mecanismo de aumento da degradação muscular mediada, principalmente, pelo aumento da expressão da atrogina-1, da MuRF e da miostatina²⁷.

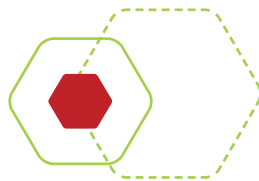
A inflamação sistêmica crônica de baixo grau (*inflammaging*) é uma condição clínica caracterizada por aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, a IL-6, o TNF- α e a PCR, e por redução dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10²⁵. Fatores como a imunossenescência, o sedentarismo e o aumento da gordura abdominal podem contribuir para a ocorrência de *inflammaging*. A presença das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , aumenta a degradação de proteína muscular por estímulo da via ubiquitina-proteossomo, além de diminuir a produção de IGF-1. O TNF- α também aumenta a degradação proteica muscular por meio da ativação da via apoptótica^{25,28}.

A baixa ingesta calórica e proteica, em qualquer faixa etária, está associada à redução de cerca de 30% da síntese proteica muscular¹²



A perda de neurônios motores alfa é um dos principais fatores relacionados ao declínio da função neuromuscular. Este declínio tem início após a sétima década de vida, com uma perda de cerca de 50% dos neurônios motores alfa, e acomete principalmente os membros inferiores¹².

A disfunção mitocondrial tem papel importante na diminuição da saúde muscular. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, gerando alteração na dinâmica mitocondrial e na mitofagia, e o aumento de dano ou de mutações no DNA mitocondrial, levando à ativação da via apoptótica e diminuição da biogênese, são fatores que contribuem para esta disfunção^{29,30}.



4. Sarcopenia

Desde 1989, quando Irwin Rosenberg propôs pela primeira vez o termo sarcopenia para descrever a perda de massa muscular relacionada ao envelhecimento, o conceito e a definição de sarcopenia têm se modificado com o objetivo de facilitar a identificação desta condição na prática clínica^{31,32}. A sarcopenia é uma doença progressiva e generalizada da musculatura esquelética, associada ao aumento da probabilidade de desfechos adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e morte³².

Diversas propostas de definições foram publicadas por diferentes grupos de trabalho entre os anos de 2010 e 2014. A maioria das diretrizes utilizava como parâmetro principal a medida da velocidade da marcha³¹. A definição operacional mais recente, proposta em 2018 pelo grupo de trabalho europeu em sarcopenia (*European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP2*), utiliza como principal parâmetro diagnóstico a medida da força muscular³⁰. O desempenho físico, que era utilizado como principal parâmetro diagnóstico no primeiro consenso do grupo, publicado em 2010, é recomendado atualmente como parâmetro de avaliação de gravidade da sarcopenia (tabela 1)^{32,34}.

TABELA 1 – Definição operacional da sarcopenia pelo EWGSOP2 (modificada de Cruz-Jentoft *et al*, 2019)

DEFINIÇÃO OPERACIONAL DA SARCOPENIA PELO EWGSOP2
1. Baixa força muscular *
2. Baixa quantidade ou qualidade muscular **
3. Baixo desempenho físico ***
* Sarcopenia provável é definida pela presença de critério 1
** Sarcopenia confirmada é definida pela documentação do critério 2
*** Sarcopenia grave é definida pela presença dos critérios 1, 2 e 3

Os estudos mostram que a prevalência de sarcopenia tem grande variação dependendo da faixa etária, do sexo, do cenário clínico e da definição utilizada. A prevalência em indivíduos com idade entre 60 e 70 anos varia de 5 a 13%, enquanto que entre os idosos com idade superior a 80 anos a prevalência pode variar de 11 a 50%³³. É uma condição que aparece mais frequentemente em indivíduos hospitalizados e institucionalizados em comparação a idosos de comunidade. Na comunidade, a prevalência varia de 1 a 29%, enquanto que entre os institucionalizados pode variar de 14 a 33%³⁵.

Na definição proposta pela FNIH (*Foundation for the National Institutes of Health*), encontrou-se prevalência de 1,3% em homens e de 2,3% em mulheres. Quando avaliou-se a prevalência pelo EWGSOP2, a prevalência foi de 5,5% em homens e de 13,3% em mulheres³⁶. No Brasil, o estudo SABE encontrou prevalência de 9% em idosos do município de São Paulo, utilizando critérios de baixa massa muscular esquelética em associação com baixa força muscular³⁷. Em análise de dados do estudo FIBRA, no município do Rio de Janeiro, a prevalência encontrada foi de 10,8%³⁸.

Estudos que avaliam a incidência da sarcopenia são escassos, embora as evidências sugiram que a incidência aumente com a idade. Em europeus entre 40 a 79 anos, utilizando-se a definição do EWGSOP2, a incidência foi de 1,6%, e em ingleses acima dos 85 anos, utilizando-se a mesma definição, a incidência foi de 3,6%³⁹.



5. β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB)

O HMB é um metabólito ativo da leucina, que é um dos aminoácidos essenciais de cadeia ramificada com conhecida função de anabolismo muscular. Ele é encontrado em quantidade muito pequena em fontes naturais, como abacate, frutas cítricas, couve-flor e alguns peixes^{40,41}. É sintetizado a partir da leucina em um **processo de duas etapas**, que ocorre nas células musculares e hepáticas. A primeira etapa na formação do HMB é a transaminação da leucina para α -cetoisocaproato (KIC), que acontece tanto no citoplasma quanto na mitocôndria das células musculares^{41,42}. Apenas uma pequena parte do KIC (5%) é oxidada em HMB. Portanto, apenas cerca de 5% da leucina é transformada em HMB, o que resulta na produção de 0,2 a 0,4 g de HMB por dia em um indivíduo com peso de 70 kg^{40,41}. No fígado, o HMB é convertido em HMG CoA, sendo direcionado à biossíntese de colesterol. Acredita-se que esta conversão possa ser eficaz para a reparação rápida das células musculares danificadas. Cerca de 10 a 40% do HMB produzido é excretado pela urina^{40,41} (figura 3).

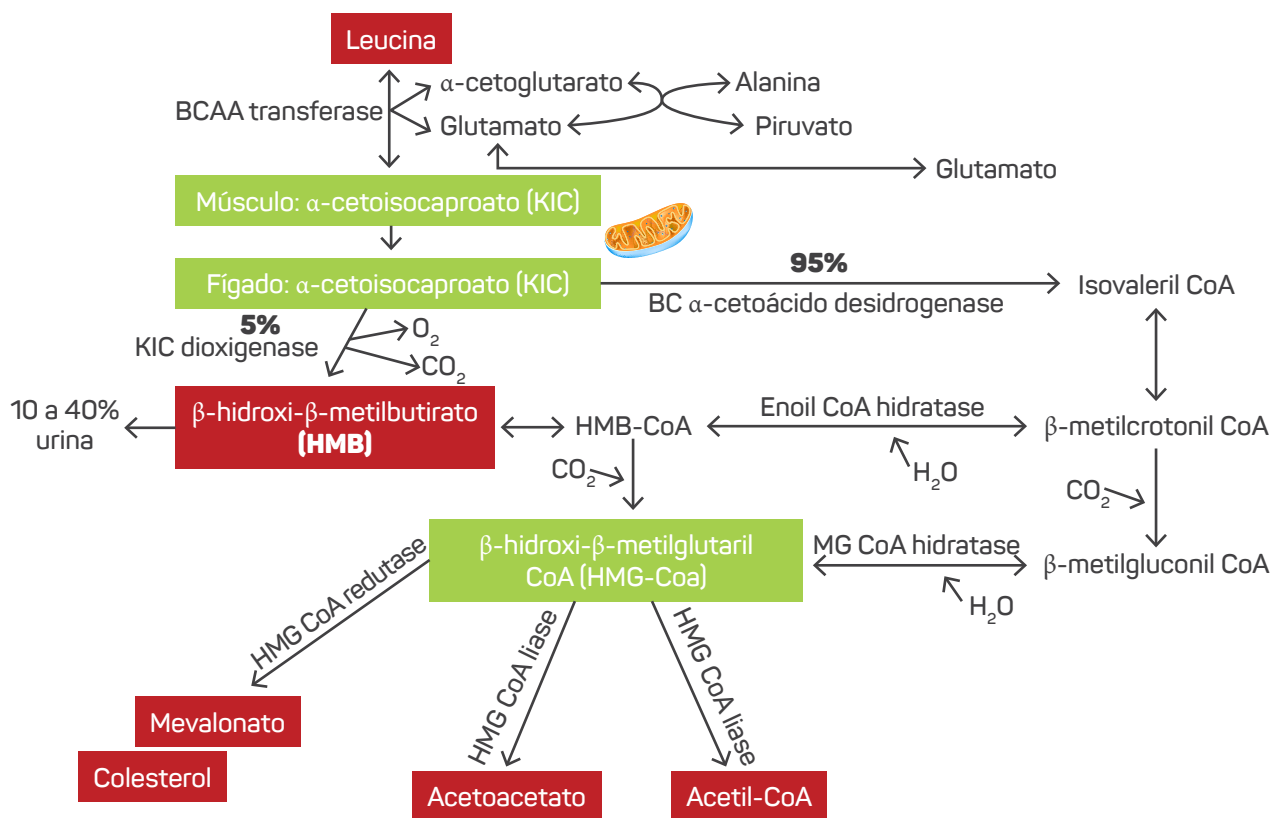


FIGURA 3 – Produção endógena e metabolismo do HMB (modificada de Landi F *et al*, 2019)

O HMB desempenha importante papel na manutenção da homeostase muscular, ativando mecanismos que, simultaneamente, **impedem a degradação e estimulam a síntese proteica muscular** (figura 4). O mecanismo principal de **aumento da síntese proteica** ocorre por ativação direta da via Akt/mTOR/p70S6K⁴⁰⁻⁴³. Outros mecanismos descritos incluem a estimulação por meio do eixo GH/IGF-1 e a expressão de fatores reguladores da miogênese, como Myo-D e MEF-2^{40,41}. Além disso, a participação do HMB na biossíntese de colesterol contribui para a manutenção da integridade da membrana da célula muscular⁴¹. Por outro lado, a **diminuição da degradação proteica** mediada pelo HMB ocorre, principalmente, pela inibição das vias ubiquitina-proteossomo e autofágica-lisossomal⁴⁰⁻⁴³. Essa inibição pode ocorrer pelo bloqueio seletivo da inflamação intracelular, levando a uma desativação do NF- κ B ou por ativação da via PI3K/Akt, que bloqueia a translocação nuclear da FOXO. Em ambos ocorre diminuição da expressão da atrogina-1 e da Murf-1⁴⁰⁻⁴³. Além disso, o HMB inibe a ativação da caspase-8, levando à **redução da apoptose**⁴¹ (figura 5).

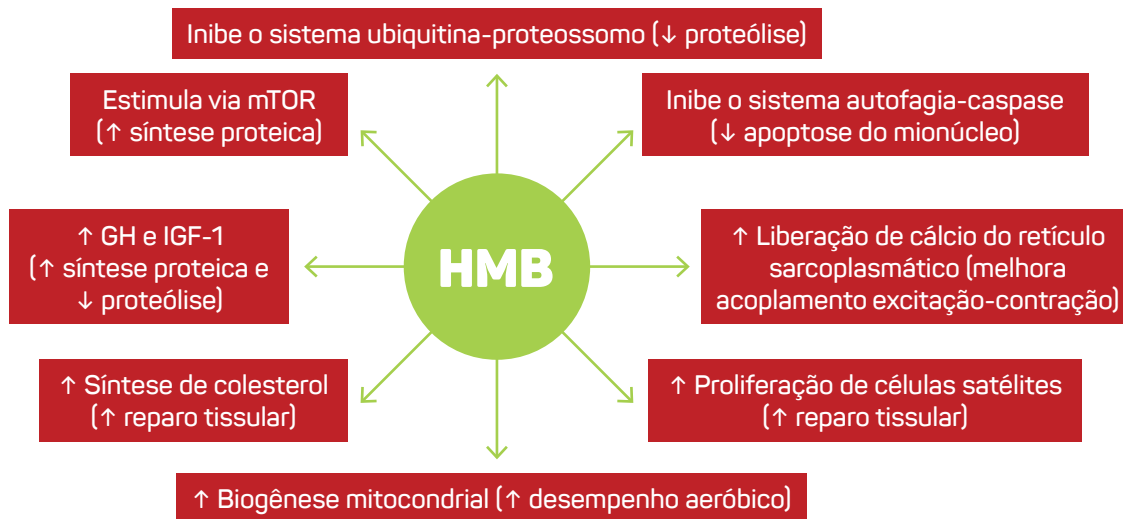


FIGURA 4 – Resumo das principais ações do HMB na musculatura esquelética (modificada de Holeček M, 2017)

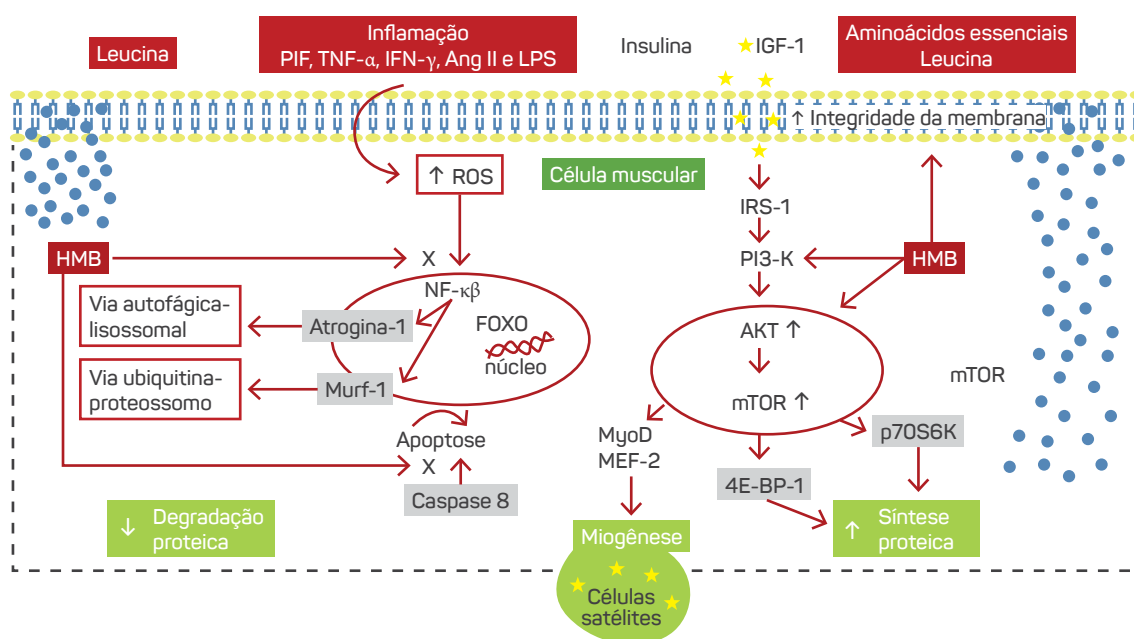


FIGURA 5 – Representação esquemática dos potenciais mecanismos de ação do HMB na regulação da homeostase muscular (modificada de Landi F *et al*, 2019)



Numerosos estudos têm demonstrado os benefícios da suplementação do HMB em exercícios físicos resistidos e aeróbicos⁴⁰. Efeitos positivos como aumento da massa e da força muscular, redução do dano muscular, melhora do desempenho aeróbico, maior resistência à fadiga e melhora da capacidade regenerativa têm sido reportados⁴⁰⁻⁴³. Em metanálise que incluiu estudos com programas de treinamento resistido, com frequência de 2 a 3 vezes por semana e duração de pelo menos 3 semanas, a suplementação de HMB promoveu aumento da massa e da força muscular^{44,45} (figura 6). Contudo, a suplementação de HMB não se mostrou benéfica em alguns estudos que avaliaram atletas que realizam treino de força^{46,47}. O HMB parece apresentar melhor efeito em indivíduos não treinados que são submetidos a exercícios extenuantes⁴⁸. Estudos realizados em idosos demonstraram que o HMB pode atenuar o desenvolvimento da sarcopenia e que os melhores resultados da suplementação do HMB no ganho de massa e força muscular ocorrem quando ela é combinada com exercícios^{40,49,50}. No entanto, para a perda muscular nos casos de caquexia, a maioria dos ensaios clínicos utilizou o HMB associado a outros compostos como proteínas, glutamina, arginina, leucina e vitaminas. Desta maneira, torna-se difícil estabelecer se os efeitos de melhora da massa e força muscular, do estado nutricional, da qualidade de vida e da mortalidade dos pacientes eram resultado do efeito isolado do HMB ou do sinergismo entre os componentes do suplemento^{40,51,52}.

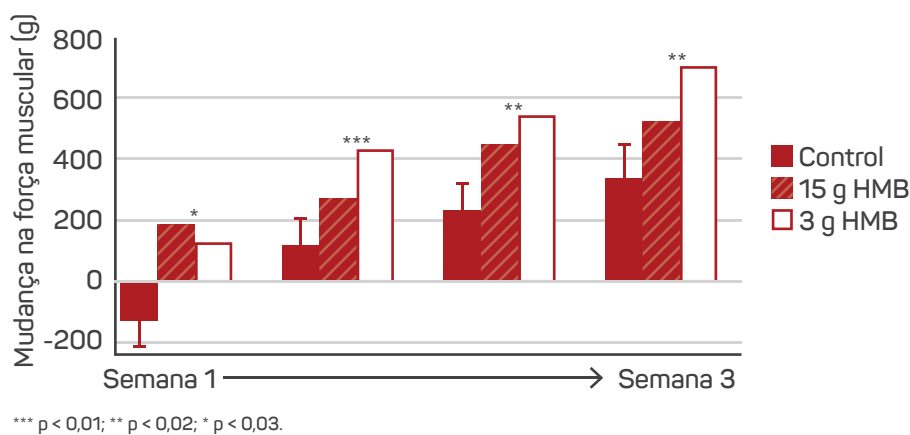


FIGURA 6 – Mudança na força muscular após três semanas de programa de exercício físico resistido. No grupo exercício e placebo, houve aumento de 8% da força no final da 3ª semana. Nos grupos que receberam Ca-HMB nas doses de 1,5 g e 3 g, houve aumento de 13 e 18,4% da força, respectivamente (modificada de Nissen *et al*, 1996)

Os principais estudos mostram que 2,4 g de HMB por dia é a quantidade necessária para a manutenção ou melhora da saúde muscular. Esta é a quantidade fornecida em 3 g de HMB ligado ao cálcio, forma mais comum de HMB comercialmente disponível⁵²⁻⁵⁵. Estudos recentes demonstraram que a ingestão de 3 g de HMB foi capaz de aumentar a síntese proteica em 2 vezes e diminuir a degradação proteica pela metade, levando a um saldo positivo para a síntese proteica muscular^{53,54}.

A ingestão de 3 g de HMB aumenta a taxa de síntese proteica na mesma medida que a ingestão de 3 g de leucina⁵³. Tanto o HMB quanto a leucina são capazes de atenuar a perda de massa muscular em idosos durante condições catabólicas, embora o HMB, por apresentar maior tempo de meia-vida sanguínea, possa promover um efeito mais prolongado, tanto no aumento da síntese quanto na diminuição da degradação proteica, quando comparado à leucina⁴² (figura 7). A melhora da função cognitiva, da saúde óssea e a diminuição da gordura abdominal são outros potenciais efeitos benéficos do HMB que, recentemente, têm sido estudados⁴². A suplementação de HMB, em geral, é bem tolerada e segura, não apresentando efeitos adversos relevantes^{40,43}. A estimulação da síntese proteica e a supressão da proteólise pelo HMB, reduzindo a liberação de outros aminoácidos como a glutamina pelo músculo, com consequente prejuízo da sua disponibilidade para outros tecidos é um dos efeitos adversos possíveis cujo impacto necessita ser melhor estudado⁴⁰⁻⁴³.

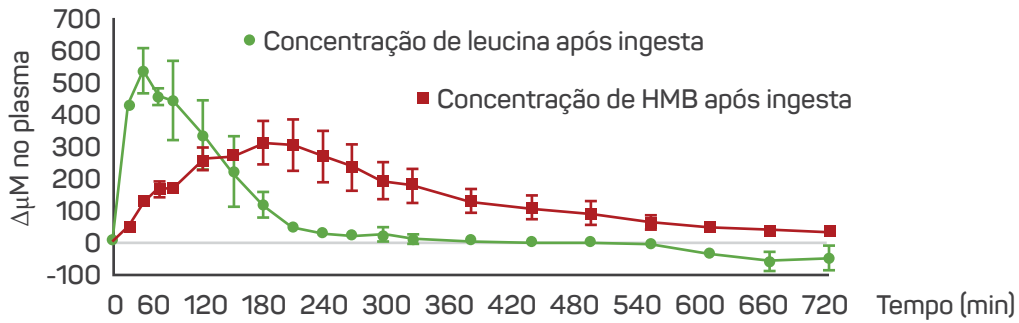


FIGURA 7 – Mudança na concentração plasmática após ingestão de suplemento nutricional hiperproteico com adição de 3 g de leucina ou 1,5 g de Ca-HMB. A farmacocinética mostra rápida absorção e rápido retorno à linha de base quando a leucina é adicionada ao suplemento, enquanto observa-se lenta absorção e lento retorno à linha de base quando o HMB é adicionado (modificada de Engelen & Deutz, 2018)

6. Colágeno hidrolisado

O colágeno é uma proteína extracelular responsável cerca de 25 a 30% do conteúdo proteico total do corpo humano, sendo a proteína mais abundante da matriz extracelular (MEC) do músculo. Estruturalmente, além do colágeno, a MEC é constituída por integrinas, proteoglicanos e glicoproteínas, que juntos formam uma complexa rede arquitetônica projetada para fornecer estrutura e transmitir força para toda fibra durante o processo de contração muscular^{55,56}. Com o envelhecimento, ocorrem alterações na composição da MEC que podem estar envolvidas com a progressão da sarcopenia⁵⁷. Uma das hipóteses é que estas alterações poderiam afetar negativamente as funções das células satélites musculares, dificultando a regeneração da musculatura esquelética⁵⁷.

O colágeno hidrolisado é uma proteína de alta digestibilidade, excelente absorção e alta biodisponibilidade. O processo de hidrólise produz peptídeos de colágeno que são rapidamente reabsorvidos no intestino delgado, o que pode ser importante para a recuperação pós-exercício⁴³. Os peptídeos de colágeno contêm grandes quantidades dos aminoácidos glicina e arginina, conhecidos por serem substratos fundamentais para a síntese de creatina pelo organismo, auxiliando as contrações musculares durante os períodos de exercícios de alta intensidade⁴³. Em ensaio clínico recente, 24 jovens não atletas submetidos a uma sequência de 150 saltos em contramovimento, com o objetivo de induzir dano muscular, foram suplementados com peptídeos de colágeno 20 g/dia ou placebo, durante 7 dias antes e 2 dias após a sequência de saltos. O grupo suplementado com colágeno apresentou maior redução do nível de dor e maior regeneração muscular após o exercício⁵⁸ (figura 8).

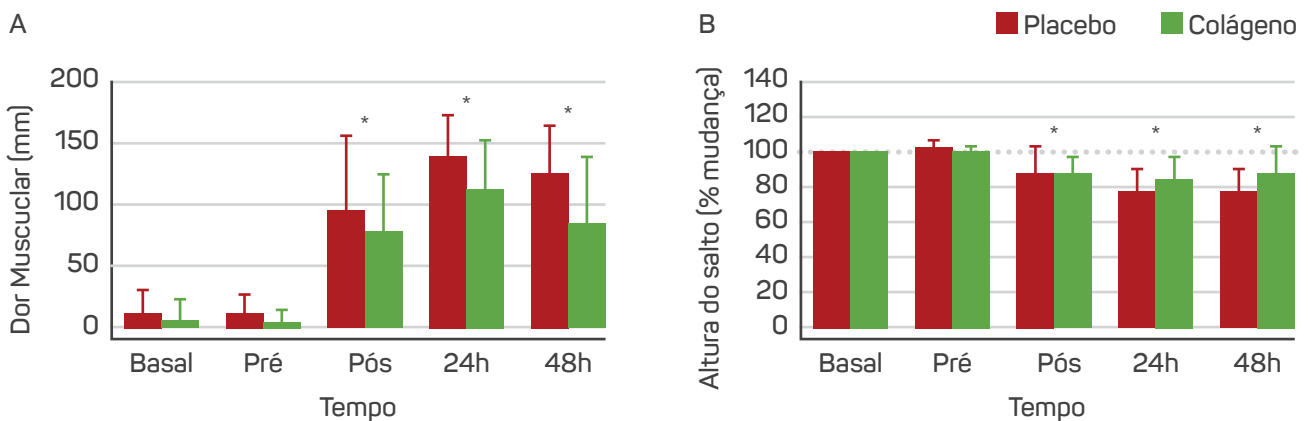
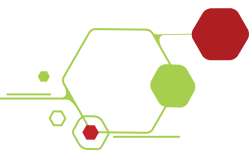


FIGURA 8 – (A) Diminuição da dor muscular (medida por escala visual analógica) após exercício nos grupos colágeno e placebo, com superioridade para o grupo que suplementou colágeno. (B) Maior regeneração muscular (medida pela altura do salto) após exercício nos grupos colágeno e placebo, com superioridade para o grupo que suplementou colágeno. * $p < 0,05$. (modificada de Clifford T *et al*, 2019)

A suplementação do colágeno pode aumentar a mobilidade e diminuir a dor de pacientes que apresentam osteoartrite. Este aspecto pode favorecer a capacidade para executar os exercícios resistidos com menos dor, favorecendo melhor desempenho nos treinamentos⁴³.



7. Vitamina D

As ações da vitamina D na musculatura esquelética são mediadas principalmente pelos receptores de vitamina D (VDR localizados na membrana e no núcleo da célula muscular^{59,60}. A ativação do VDR nuclear inicia uma via genômica que modula a transcrição de genes alvo envolvidos na captação de cálcio, no transporte de fosfato por meio da membrana celular, no metabolismo de fosfolipídios, na produção de citocinas inflamatórias e na proliferação de células satélites⁶⁰. A ligação da vitamina D ao VDR ligado à membrana desencadeia uma via não genômica que regula a liberação de cálcio para o citosol, necessário para a contração muscular e que estimula a síntese de proteínas⁶⁰. A deficiência de vitamina D diminui diversos mediadores que levam a uma menor atividade da mTOR, reduzindo a síntese proteica. Há também aumento da FOXO, levando a uma consequente atrofia muscular⁶⁰⁻⁶².

A deficiência de vitamina D pode ser assintomática; no entanto, quando prolongada ou grave, pode causar dor óssea na região lombar, no quadril e nos membros inferiores, fraqueza muscular proximal, dor muscular, quedas e prejuízo na funcionalidade⁶³. A suplementação de vitamina D pode melhorar a força muscular, o equilíbrio e a marcha, principalmente entre os idosos, porém as evidências ainda são insuficientes para recomendar a suplementação isolada como tratamento da sarcopenia^{26,59,64}. No entanto, ensaio clínico recente demonstrou benefícios da cossuplementação de 3 g/d de HMB e 2.000 UI/d de vitamina D3 em idosos que não realizaram programa de exercício físico resistido⁶⁵. Houve melhora significativa na funcionalidade (*Get up and Go Test*) e na força muscular (teste do sentar e levantar da cadeira e força de preensão palmar) no grupo que suplementou HMB e vitamina D. Além disso, o grupo suplemento apresentou no 6º mês ganho de massa magra significativa na avaliação por DXA⁶⁵ (figura 9). Esse achado pode ser particularmente interessante para idosos sarcopênicos ou frágeis que, na maioria das vezes, não realizam nenhum tipo de exercício físico.

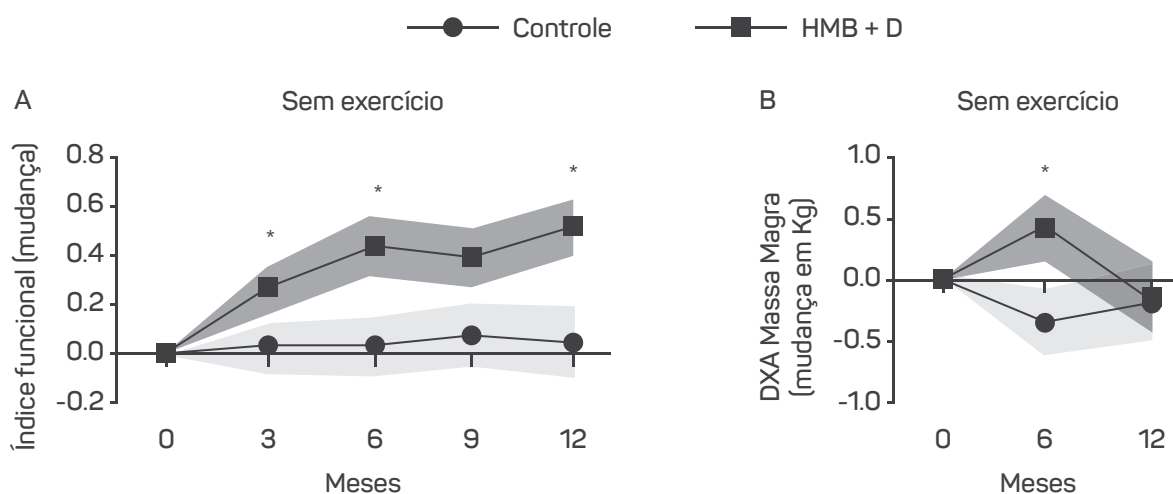
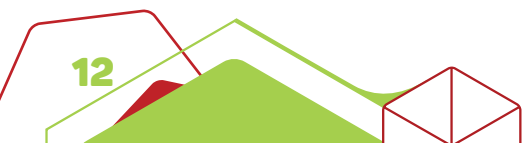


FIGURA 9 – (A) Melhora do índice funcional no grupo que recebeu suplemento HMB + vitamina D, com diferença significativa a partir do 3º mês e manutenção do benefício até o 12º mês. (B) Avaliação da massa magra por DXA com ganho significativo de massa magra no 6º mês para o grupo que recebeu HMB + vitamina D, contudo esse benefício não se manteve até o 12º mês. * $p < 0,05$. (modificada de Rathmacher et al, 2020)



8. Conclusão

A associação de β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), colágeno hidrolisado e vitamina D promove equilíbrio e melhora da saúde muscular. Por diferentes mecanismos de ação, estas substâncias atuam tanto no aumento da síntese quanto na diminuição da degradação proteica muscular. Podem contribuir para aumentar massa e força muscular, diminuir massa de gordura, reduzir dano muscular associado ao exercício, tornar o músculo mais resistente à fadiga e melhorar a capacidade regenerativa pós-exercício. Portanto, é uma associação que combina diversas ações benéficas ao organismo, com excelente perfil de segurança.

Referências bibliográficas

1. Ding J et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):405-10.
2. Ponti F et al. Aging and imaging assessment of body composition: from fat to facts. *Front Endocrinol.* 2020;10:861.
3. Jafarinasabian P et al. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J Endocrinol.* 2017;234(1):R37-R51.
4. Sayer AA et al. Are rates of ageing determined in utero? *Age Ageing.* 1998;27:579-83.
5. Sayer AA et al. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *J Gerontol.* 2004;59A:930-4.
6. Kahn HS et al. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:667-72.
7. Valente AMM et al. Birth weight associated with dual energy x-ray absorptiometry-determined muscle-bone unit in young healthy women from the Nutritionists' Health Study. *J Dev Orig Health Dis.* 2020;6:1-8.
8. Sayer AA et al. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):427-32.
9. Frost M et al. Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing men. *Osteoporos Int.* 2015;26:749-56.
10. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med.* 2004;34(12):809-24.
11. Trombetti A et al. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporosis Int.* 2016;27:463-71.
12. Rolland Y et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:433-50.
13. Papadopoulou SK. Sarcopenia: a contemporary health problem among older adult populations. *Nutrients.* 2020;12(5):1293.
14. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95(4):1717-27.
15. Sayer AA et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age and Ageing.* 2013;42:145-50.
16. Ziaaldini MM et al. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: a narrative review. *Front Med.* 2017;4:167.
17. Bianchetti A et al. Sarcopenia in the elderly: from clinical aspects to therapeutic options. *Geriatric Care.* 2019;5:8033.
18. Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):523-6.
19. Landi F et al. Anorexia of aging: assessment and management. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):315-23.
20. EFSA (European Food Safety Authority) Scientific opinion on dietary reference values for protein. *EFSA Journal.* 2012;10:2557.
21. Elango R et al. Evidence that protein requirements have been significantly underestimated. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):52-7.
22. Thomas DT et al. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(3):501-528.
23. Volkert D et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10-47.
24. Bauer J et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.

25. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol.* 2012;127362.
26. Dent E et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-1161.
27. Rom O et al. Lifestyle and sarcopenia – etiology, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Med J.* 2012;3(4):e0024.
28. Wilson D et al. Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017;36:1-10.
29. Ferri E et al. Role of age-related mitochondrial dysfunction in sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5236.
30. Pratt J et al. Genetic associations with aging muscle: a systematic review. *Cells.* 2020;9:12.
31. Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-1233.
32. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019;48(1):16-31.
33. Morley JE et al. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(4):253-259.
34. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
35. Cruz-Jentoft AJ et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing.* 2014;43:748-59.
36. Dam T et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:584-590.
37. Alexandre TS et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo – SABE Study. *Rev Bras Epidemiol.* 2018;21(Suppl.2):e180009.
38. Moreira VG et al. Prevalence of sarcopenia and its associated factors: the impact of muscle mass, gait speed, and handgrip strength references values on reported frequencies. *Clinics.* 2019;74:e477.
39. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393:2636-46.
40. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:529-41.
41. Landi F. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22:37-43.
42. Engelen M, Deutz N. Is HMB an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):207-213.
43. Bianchetti A et al. Sarcopenia in the elderly: from clinical aspects to therapeutic options. *Geriatric Care.* 2019;5:8033.
44. Nissen SL et al. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94:651-659.
45. Nissen SL et al. Effect of leucine metabolite b-hydroxy-b-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance exercise training. *J Appl Physiol.* 1996;81(5):2095-2104.
46. Hoffman JR et al. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *J Strength Cond Res.* 2004;18:747-752.
47. Thomson JS et al. Effects of nine weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in resistance trained men. *J Strength Cond Res.* 2009;23:827-835.
48. Rowlands DS, Thomson JS. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation during resistance training on strength, body composition, and muscle damage in trained and untrained young men: a meta analysis. *J Strength Cond Res.* 2009;23:836-846.
49. Berton L et al. Effect of oral beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on physical performance in healthy old women over 65 years: an open label randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10:e0141757.
50. Deutz NE et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr.* 2013;32:704-712.
51. Berk L et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer.* 2008;16:1179-1188.
52. Deutz NE et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35:18-26.
53. Wilkinson DJ et al. Effects of leucine and its metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol.* 2013;591(11):2911-23.
54. Wilkinson DJ et al. Impact of the calcium form of β -hydroxy- β -methylbutyrate upon human skeletal muscle protein metabolism. *Clin Nutr.* 2018;37:2068-2075.
55. Mackey AL et al. Connective tissue regeneration in skeletal muscle after eccentric contraction-induced injury. *J Appl Physiol.* 2016;122(3):533-540.

56. Gillies AR et al. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve*. 2011;44(3):318-331.
57. Melouane A et al. Extracellular matrix/mitochondria pathway: a novel potential target for sarcopenia. *Mitochondrion*. 2020;50:63-70.
58. Clifford T et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids*. 2019;51:691-704.
59. Girgis CM et al. The roles of Vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1):33-83.
60. Remelli F et al. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*. 2019;11:2861.
61. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(4):825-839.
62. Calvani R et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38-53.
63. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
64. Halfon M et al. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *BioMed Res Int*. 2015;2015:953241.
65. Rathmacher JA et al. Long-term effects of calcium b-hydroxy-b-methylbutyrate and vitamin D3 supplementation on muscular function in older adults with and without resistance training: a randomized, double-blind, controlled study. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2089-2097.



RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@doccontent.com.br



CEO: Renato Gregório | **Gerente geral:** Sâmia Nascimento | **Gerente editorial:** Bruno Aires (MTB: 26.204/RJ) | **Coordenador médico:** Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | **Coordenadora de Prô-DOC:** Alice Selles | **Revisora:** Paloma Sousa | **Designers gráficos:** Douglas Almeida e Monica Mendes | **Gerentes de relacionamento:** Fabiana Costa, Karina Magalhães, Selma Brandespim e Thiago Garcia | **Assistentes comerciais:** Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | **Produção gráfica:** Viviane Telles

Copyright© 2021 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório Mantecorp Farmasa, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Mantecorp Farmasa.

CHEGOU

Colflex MUSCULAR

Colágeno hidrolisado + Vitamina D + HMB

Mais FORÇA, RESISTÊNCIA e RECUPERAÇÃO muscular

Recomendações¹: sarcopenia, envelhecimento, sedentarismo, desnutrição, doenças crônicas e praticantes de atividade física.



**COLÁGENO
HIDROLISADO**



**VITAMINA D
(2.000 UI)**



HMB

**INÉDITO
NO BRASIL**



**Sabor
Baunilha²**



**Dissolve
100%²**

2 colheres dosadoras/dia²

Colflex Muscular Alimento isento de registro no ministério da saúde, conforme RDC 27/2010.
Referências bibliográficas: 1. Nissen SL, Sharp RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. J Appl Physiol (1985). 2003;94(2):651-9. 2. Cartoagem do produto Colflex Muscular. Dezembro/2020.

**Mantecorp
Farmasa**