

Joana Lima Sárria

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas:
uma revisão de literatura

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Joana Lima Sárria

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas:
uma revisão de literatura

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Joana Lima Sárria

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas:
uma revisão de literatura

Declaro para os devidos efeitos ter atuado com integridade na elaboração deste trabalho de Projeto, atesto a originalidade do trabalho, confirmo que não incorri em plágio e que todas as frases que retirei de textos de outros autores foram devidamente citadas ou redigidas com outras palavras e devidamente referenciadas na bibliografia.

Joana Lima Sárria

(Joana Lima Sárria)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Licenciado em Ciências da Nutrição.

Orientadora:

Professora Doutora Joana Mendes

I. Dedicatória

Ao Tomás.

Ao Miguel.

II. Índice

I. Dedicatória	I
II. Índice	II
III. Índice de figuras e tabelas	III
IV. Lista de abreviaturas	IV
V. Título/ Autores/ Afiliação acadêmica	V
VI. Resumo	VI
VII. Abstract	VII
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Resultados	5
3.1. O HMB na sarcopenia e fragilidade de pessoas idosas	5
3.1.1. A avaliação de sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas	5
3.1.2. O efeito da suplementação com HMB nas condições de sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas	8
3.1.3. O efeito da suplementação de HMB em pessoas idosas saudáveis	12
4. Discussão	14
5. Agradecimentos	18
6. Referências bibliográficas	19
7. Anexos	23

III. Índice de figuras e tabelas

Índice de figuras

Figura 1. Fluxograma com os artigos finais selecionados na revisão	4
--	---

Índice de Tabelas

Tabela 1. SARC-F para sarcopenia	6
Tabela 2. Pontos de corte propostos pelo EWGSOP2 para a sarcopenia	7
Tabela 3. A escala FRAIL	7
Tabela 4. Características dos ensaios clínicos	23

IV. Lista de abreviaturas

aLM- *apendicular Lean Mass* (do português: massa magra apendicular)

ASM- *Appendix Skeletal Muscle Mass* (do português: massa muscular esquelética apendicular)

ASMI- *Appendix Skeletal Muscle Mass Index* (do português: índice de massa muscular esquelética apendicular)

BIA- *Análise de Impedância Bioelétrica*

DEXA- *Absorciometria por Raios-X com Dupla Energia*

EWGSOP- *European Working Group On Sarcopenia In Older People* (do português: grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas)

GWI- *Grip Work Index*

HMB- β -hidroxi β -metilbutirato

IMC- *Índice de Massa Corporal*

KIC- α -Ketoisocaproate

MAMC- *Mid-Arm Muscle-Circumference* (do português: circunferência muscular do braço)

MNA- *Mini-nutritional assessment*

MNA-SF- *Mini-nutritional assessment-short form*

SARC-F- *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, and Falls* (do português: força, assistência para caminhar, levantar de uma cadeira, subir escadas e quedas)

SPPB- *Short Physical Performance Battery*

TUG- *Timed Up And Go*

6MWT: *6-Minute Walking Test* (do português: teste de caminhada de 6 minutos).

V. Título/ Autores / Afiliação académica

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas: uma revisão de literatura

The effect of β -hydroxy- β -methylbutirate on sarcopenia and frailty in older adults: a literature review

Joana Lima Sárria ¹; Joana Mendes ²

1. Estudante finalista do 1º Ciclo de Estudos em Ciências da Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

2. Orientadora do trabalho complementar de final de curso. Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Joana Lima Sárria

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

Morada: Praça de 9 de Abril, nº349, 4249-004, Porto

E-mail: 36851@ufp.edu.pt

Contagem de palavras: 5411

Número de Figuras/Tabelas: 5

Número de referências bibliográficas: 36

Conflito de interesses: nada a declarar

VI. Resumo

Objetivo: Descrever a evidência atual sobre o efeito do β -hidroxi β -metilbutirato (HMB) em pessoas idosas com sarcopenia e fragilidade.

Metodologia: Foram pesquisados artigos que descrevessem o efeito da suplementação com HMB em pessoas idosas com sarcopenia ou fragilidade. Utilizaram-se as bases de dados *PubMed* e *Science Direct*, com os termos de pesquisa: *(HMB OR leucine OR beta hydroxy beta methyl butyrate) AND (sarcopenia OR frailty) AND (older adults OR elderly)*.

Resultados: A suplementação com HMB revelou diversos efeitos positivos, nomeadamente, a preservação e aumento da massa muscular e, em alguns casos, associou-se à diminuição de massa gorda. Preveniu a perda de peso corporal, melhorou o desempenho físico e a recuperação funcional. Num grupo de pessoas idosas sarcopénicas suplementadas com HMB (n=7), 3 indivíduos recuperaram de sarcopenia. Em indivíduos em condição de pré-fragilidade houve aumento do peso corporal e do Índice de Massa Corporal (IMC). Também ensaios clínicos realizados em pessoas idosas saudáveis confirmaram a hipótese de melhoria no desempenho físico e aumento de massa muscular devido à suplementação. Após 10 dias de repouso absoluto, a perda de massa magra e força foi inferior nos indivíduos suplementados com HMB, em comparação com grupos de controlo.

Conclusão: A suplementação com HMB poderá ser benéfica em pessoas idosas, em particular, nos casos de sarcopenia e fragilidade, demonstrando resultados positivos em relação à preservação e aumento de massa muscular, melhoria do estado funcional e da qualidade de vida dos indivíduos. Contudo, mais estudos serão necessários no futuro para que esta evidência se torne consistente.

Palavras chave: Fragilidade, HMB, Pessoas Idosas, Sarcopenia.

VII. Abstract

Aims: Describe the current evidence on the effect of β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB) with sarcopenia and frailty in older adults.

Methodology: Searched for articles that described the effect of HMB supplementation in elderly people with sarcopenia or frailty. Pubmed and Science Direct databases were used with the search terms: (HMB OR leucine OR beta hydroxy beta methyl butyrate) AND (sarcopenia OR frailty) AND (older adults OR elderly).

Results: The supplementation with HMB has some positive effects, mainly, the preservation and increase of muscle mass and, in some cases, fat mass decrease. There was one HMB-supplemented group (n=7) in which 3 recovered from sarcopenia. Prevented body weight loss, better functional recovery, better physical performance. In pre-frailty, there was an increase in weight and Body Mass Index (BMI). Clinical trials in healthy older adults confirm the hypothesis of better physical performance and greater muscle mass. Even after 10 days of bed rest, the loss of lean mass, strength and increase in fat mass were lower in groups supplemented with HMB.

Conclusions: The supplementation with HMB may be beneficial in elderly people, particularly in cases of sarcopenia and frailty. Demonstrated positive results in relation to the preservation and increase of muscle mass, improvement of functional status and quality of life. However, more studies will be needed in the future for this evidence to become clear.

Key-words: Frailty, HMB, Older Adults, Sarcopenia.

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o ritmo de envelhecimento populacional tornou-se significativamente acelerado na atualidade. Entre o ano de 2015 e 2050, a proporção de população mundial com mais de 60 anos passará de 12% para 22% (1).

O processo de envelhecimento é caracterizado por uma progressiva perda de massa, força e qualidade muscular, o que contribui para o comprometimento funcional, o elevado risco de quedas, fragilidade e mortalidade nas pessoas idosas. Sabe-se que a taxa de síntese de proteína muscular diminui cerca de 44% em pessoas com mais de 60 anos, em comparação com indivíduos com idade inferior (2–4). Consequentemente, estima-se que os indivíduos entre os 70 e 80 anos possuam apenas 60 a 70% da massa muscular que possuíam aos 30 anos de idade (3,4). Ocorrem também outras alterações na composição corporal, como a perda de massa óssea e o aumento relativo de massa gorda, em particular, na área abdominal (5).

A sarcopenia é uma doença caracterizada pela perda de massa, força e função muscular. De acordo com a definição proposta pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), o primeiro parâmetro para identificar uma condição de pré-sarcopenia é a presença de baixa força muscular (6,7). Posteriormente, o diagnóstico é confirmado pela diminuição quantitativa de massa muscular. Quando estes dois parâmetros coexistem e, se for, também, detetado um baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave (6,7). Apesar de ser mais comum encontrar esta patologia em indivíduos mais velhos, também pode ocorrer em idades mais jovens (7).

O fenótipo de fragilidade física foi definido, de acordo com Fried *et al.* (8), pela presença de três ou mais dos cinco seguintes critérios: perda de peso involuntária, exaustão, baixa força de preensão da mão ajustada para o sexo e índice de massa corporal, baixa velocidade de marcha ajustada para o sexo e estatura e níveis baixos de atividade física (9). Este fenótipo representa uma condição clínica caracterizada por uma alta vulnerabilidade física, associando-se também a incapacidade funcional, maior probabilidade de quedas, hospitalização, maior morbidade e mortalidade (10), principalmente quando combinado com disfunção cognitiva (11).

Segundo o Projeto *Nutrition UP 65*, a prevalência de sarcopenia na população idosa portuguesa foi de 7,2% e de sarcopenia severa foi de 4,4% (12). Aproximadamente,

54,3% dos idosos portugueses encontravam-se em condição de pré-fragilidade e 21,5% em situação de fragilidade física. Além disso, a condição de pré-fragilidade/fragilidade coexistiu com situações de pré-sarcopenia/sarcopenia em 35,9% dos casos (12).

A massa muscular é condicionada por um equilíbrio dinâmico entre a síntese e a degradação de proteínas, sendo que a síntese proteica é dependente de processos anabólicos estimulados pela nutrição e atividade física (6). A perda de massa muscular faz parte do processo fisiológico de envelhecimento, mas agrava-se em condições de sarcopenia e de fragilidade física, sendo comum a ambas. As pessoas idosas tendem a reduzir a ingestão de alimentos, em particular de fontes ricas em proteína e apresentam uma maior inatividade física, acelerando o declínio gradual da massa e força muscular relacionada à idade, o que os torna mais suscetíveis ao desenvolvimento de sarcopenia e fragilidade (4,6,13). Neste sentido, as intervenções para atenuar os efeitos adversos de perdas de músculo esquelético e capacidade funcional incluem a suplementação nutricional, como a suplementação proteica, intervenções para aumentar a atividade física e reposição hormonal (4,6).

A leucina é um aminoácido essencial e a suplementação com fontes de proteínas completas, principalmente com fontes de aminoácidos como a leucina, proporciona benefícios substanciais na preservação da massa e função muscular (14). O β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) é um metabolito biológico do aminoácido leucina que tem sido investigado pelos seus efeitos ergogénicos, em particular no caso de atletas, mas também pela sua capacidade de melhorar o desempenho muscular e consequente qualidade de vida nas pessoas idosas sarcopénicas e frágeis. Nas pessoas idosas, este metabolito demonstrou estimular vias de sinalização anabólica, em particular a via de sinalização mTOR no músculo e inibir a proteólise muscular e, por isso, pode atenuar a perda de massa muscular (2,15). Sabe-se que após o processo de absorção, a leucina é convertida em α -ketoisocaproate (KIC), sendo posteriormente metabolizada em HMB ou isovaleril-CoA (2,15). Em condições normais, apenas 5% do KIC é metabolizado em HMB. Isto implica a necessidade de recorrer à suplementação para atingir 2 a 3 gramas por dia, o que seria a quantidade necessária para usufruir dos seus benefícios e cuja janela terapêutica é considerada segura (2).

O uso de HMB foi já estudado em atletas, com o objetivo de aumento e fortalecimento muscular e aumento da resistência física (16). Em jovens não atletas (23 ± 4 anos) e que não praticavam exercício físico há, pelo menos, 12 meses, devido a esta suplementação,

foi observada uma redução de danos musculares e fadiga (17,18). Mais recentemente, o interesse nas suas propriedades expandiu-se rapidamente para populações mais velhas e doentes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e durante processos de recuperação (16).

O objetivo desta revisão foi descrever o efeito da suplementação de HMB em pessoas idosas com sarcopenia ou fragilidade.

2. Métodos

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura foram pesquisados artigos que descrevessem o efeito da suplementação com HMB em pessoas idosas com sarcopenia ou fragilidade. Utilizaram-se para pesquisa, as bases de dados *PubMed* e *Science Direct*, introduzindo-se os termos de pesquisa: *(HMB OR leucine OR beta hydroxy beta methyl butyrate) AND (sarcopenia OR frailty) AND (older adults OR elderly)*.

Inicialmente foram encontrados 223 artigos na *PubMed* e 44 na *Science Direct*. Eliminaram-se os artigos presentes em duplicado e restringiu-se a pesquisa aos últimos 10 anos, a artigos redigidos em inglês ou em português, trabalhos realizados em humanos e cuja idade da população em estudo fosse superior a 65 anos.

De seguida, os artigos foram selecionados com base no título e resumo. Os artigos que não tinham o texto completo não foram incluídos. Após leitura completa do texto foram excluídos os trabalhos que não avaliaram sarcopenia ou fragilidade, nem o efeito da suplementação de HMB.

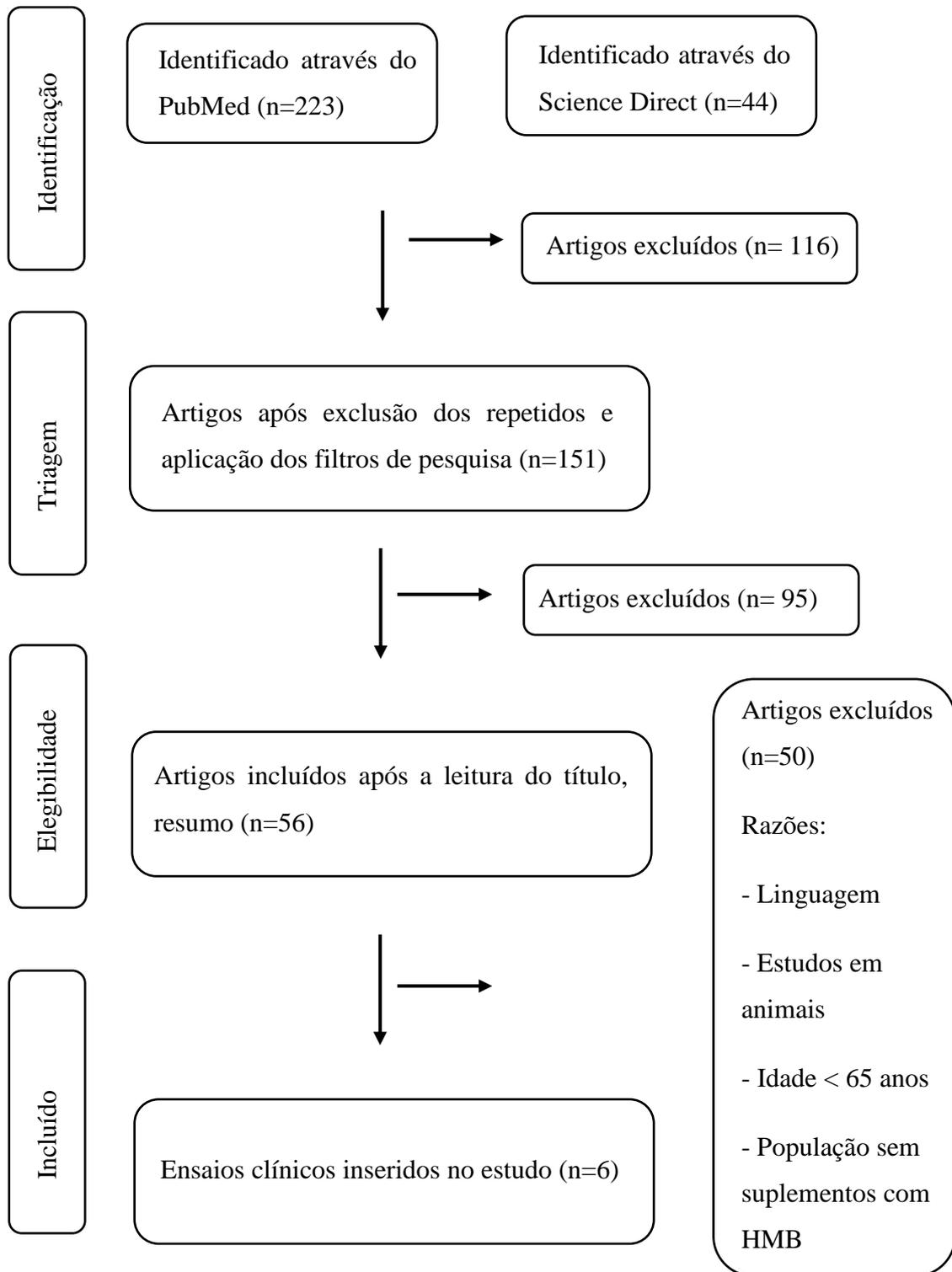


Figura 1. Fluxograma com os artigos finais seleccionados na revisão.

3. Resultados

3.1. O HMB na sarcopenia e fragilidade de pessoas idosas.

3.1.1. A avaliação de sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas.

Atualmente, a sarcopenia é considerada uma doença muscular marcada pela depleção progressiva e generalizada da massa muscular esquelética associada, também, à diminuição da força e da função muscular (7,19).

O algoritmo criado pelo grupo EWGSOP2 para encontrar casos, fazer um diagnóstico e quantificar a gravidade da doença na prática é o *Find-Assess-Confirm-Severity* (FACS) que contém quatro etapas para triagem e diagnóstico de sarcopenia (7).

A primeira fase é denominada “Encontrar casos” e, tem, como objetivo, identificar indivíduos em risco de sarcopenia. Na prática clínica, o EWGSOP2 aconselha o uso do questionário SARC-F (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, and Falls*) (Tabela 1) para encontrar indivíduos com provável sarcopenia. Esta ferramenta de rastreio foi avaliada e validada em várias populações. O questionário SARC-F é um questionário autoaplicável de 5 itens para fazer uma avaliação do risco de sarcopenia. Como é auto relatado, as respostas são baseadas na percepção do próprio indivíduo sobre a sua limitação de força, capacidade de caminhar e levantar-se de uma cadeira, subir escadas e as quedas que eventualmente ocorreram. Este questionário tem uma sensibilidade baixa a moderada e uma especificidade muito alta para prognosticar baixa força muscular (7).

As pontuações variam de 0 a 10. Cada componente contribui com 0 a 2 pontos. Uma pontuação total igual ou superior a 4 é preditiva de sarcopenia (7).

Tabela 1. SARC-F para sarcopenia. Adaptado de Cruz-Jentoft AJ *et al.* (2019) (7).

Componente	Pergunta	Pontuação
Força	Qual a dificuldade para levantar e carregar 4,5kg?	nenhum=0; alguns=1 muito ou incapaz=2
Caminhar	Qual a dificuldade para atravessar uma sala?	nenhum=0; alguns=1 muito, usa auxílios ou incapaz=2
Levantar de uma cadeira	Qual a dificuldade para transferir-se de uma cadeira ou cama?	nenhum=0; alguns=1 muito ou incapaz sem ajuda=2
Subir escadas	Qual a dificuldade para subir um lance de 10 degraus?	nenhum=0; alguns=1 muito ou incapaz=2
Quedas	Quantas vezes caiu no ano passado?	1 a 3 quedas=1 4 ou mais quedas=2

A segunda fase é chamada de “Avaliar” onde é determinada a força muscular. Recomenda-se o uso da força preensora da mão ou *chair stand* com pontos de corte específicos para cada teste (Tabela 2). Para casos especiais e para estudos de investigação, outros métodos de medição de força (flexão/extensão do joelho) podem ser utilizados (7).

A terceira etapa é a fase que confirma a presença de sarcopenia através da medição da massa muscular (quantidade ou qualidade). Recomenda-se a avaliação do músculo pelos métodos Absorciometria por raios-X com dupla energia (DEXA) e Análise de Impedância Bioelétrica (BIA) e, por DEXA, ressonância magnética ou tomografia computadorizada em investigação e em cuidados especializados para indivíduos com alto risco de resultados adversos (7).

A última etapa determina a gravidade da sarcopenia com base no desempenho físico [velocidade da marcha, SPPB (*short physical performance battery*), teste *timed up and go* (TUB) e testes de caminhada de 400m]. Os pontos de corte propostos pelo EWGSOP2 encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Pontos de corte propostos pelo EWGSOP2 para a sarcopenia. Adaptado de Cruz-Jentoft AJ *et al.* (2019) (7).

Teste	Pontos de corte
Força preensora da mão	<27kg (homens); <16kg (mulheres)
<i>Chair stand</i>	>15s / 5x / 5 subidas
ASM	<20kg (homens); <15kg (mulheres)
ASM/altura ²	<7kg/m ² (homens); <5,5kg/m ² (mulheres)
Velocidade da marcha	≤0,8 m/s
SPPB	≤ pontuação de 8 pontos
TUG	≥ 20s
Teste de caminhada de 400m	Não conclusão ou ≥ 6 min. para conclusão

ASM: *Appendicular Skeletal Muscle Mass*; SPPB: *short physical performance battery*; TUG: *timed up and go*

A definição de fragilidade descrita por Fried *et al.* baseia-se nas seguintes componentes: perda de peso involuntária, exaustão por autorrelato, fraqueza, baixa velocidade da marcha e baixa atividade física. As pessoas são consideradas frágeis se tiverem três ou mais destes critérios (9–11,19–21).

Testes de rastreio simples e rápidos também foram desenvolvidos e validados para permitir que se reconheça objetivamente pessoas com possível fragilidade. Uma dessas ferramentas é a escala FRAIL (Tabela 3) (9,19,21,22). Os indivíduos são pré-frágeis se tiverem um ou dois critérios presentes na Tabela 3 (9,19,21,22).

Tabela 3. A escala FRAIL. Adaptado de Morley J. (2016) (9)

F	Fadiga	Sentiu-se cansado a maior parte ou o tempo todo nas últimas 4 semanas?
R	Resistência	Tem dificuldade ou não consegue subir um lance de escadas?
A	Aeróbico	Tem dificuldade ou não consegue andar um quarteirão?
I	Doença	Tem mais de 5 doenças?
L	Perda de peso (não intencional)	Perdeu mais de 5% do peso nos últimos 6 meses?

Existem inúmeras causas para a sarcopenia, mas, a mais proeminente, é a inatividade física e a ingestão inadequada de nutrientes. O exercício físico é fundamental à produção e manutenção de massa muscular (9,22,23) e um aporte proteico adequado é essencial para manter a força e massa muscular. (22,23).

Relativamente à fragilidade, as principais causas são a fadiga, a perda de peso não intencional, a própria sarcopenia e a polimedicação (9,22).

Estas condições apresentam efeitos adversos no metabolismo, morbidade e mortalidade. Associam-se à incapacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e capacidade de realizar tarefas diárias, maior dependência, quedas, fraturas, osteoporose, bem como, dislipidemia, aumento do risco cardiovascular, síndrome metabólica e imunossupressão (2,6,9). Os idosos sarcopênicos hospitalizados tem um risco de internamento 50% superior face a idosos não sarcopênicos e, este internamento, têm um tempo superior de 20 dias (6). O custo hospitalar associado é 34% a 58% superior (6,7,20) e a necessidade de institucionalização também aumenta (9,20).

Quanto maior a perda de massa muscular, maior a gravidade da doença e menor a qualidade de vida destes doentes (6). A intervenção precoce aparenta melhorar a qualidade de vida e poderá reduzir os custos dos cuidados (21).

3.1.2. O efeito da suplementação com HMB nas condições de sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas.

A sarcopenia pode surgir em sequência do processo de envelhecimento agravado, ou associada à presença de patologia, denominando-se neste caso, sarcopenia secundária (6,7). Lattanzi B. *et al.* desenharam um ensaio clínico em doentes sujeitos a transplante hepático (n= 21). Um grupo de doentes (n=12) recebeu suplementação de HMB (1,5g) duas vezes por dia, durante 12 semanas. Cinco pacientes do grupo de controlo e sete pacientes do grupo suplementado encontravam-se sarcopênicos no início do estudo. Os grupos foram avaliados quatro vezes: no início (T0), no final do período de suplementação (T1), após 6 meses (T6) e 12 meses (T12). A sarcopenia foi diagnosticada através da avaliação do ASMI (*appendix skeletal muscle mass index*). Se o valor de ASMI fosse < percentil 5, o indivíduo era considerado sarcopênico (24).

Os resultados do estudo mostraram que o ASMI aumentou significativamente em T1, em comparação com T0, em pacientes suplementados com HMB ($6,8 \pm 0,7$ kg/m² vs $7,4 \pm 0,8$ kg/m²; $p= 0,0003$), mas não no grupo de controlo ($7,17 \pm 1,4$ kg/m² vs $7,4 \pm 1,17$ kg/m²; $p= 0,4$). No final do período de suplementação, os cinco pacientes do grupo de controlo ainda estavam sarcopénicos, enquanto que no grupo suplementado com HMB, três dos sete pacientes melhoraram (ASMI > percentil 5). No final do período de observação (T12), o aumento do ASMI foi confirmado apenas no grupo suplementado com HMB ($7,2 \pm 0,7$ kg/m²; $p= 0,006$ vs $6,84 \pm 2,87$ kg/m²; $p= 0,3$ para o grupo de controlo) (24).

O índice de massa gorda apresentou uma tendência de aumento em ambos os grupos, atingindo um valor estatisticamente significativo em T12 ($7,1 \pm 2$ kg/m² vs $8,0 \pm 3,2$ kg/m²; $p= 0,02$). No grupo suplementado com HMB, houve um aumento da MAMC (*mid-arm muscle-circumference*) em T1 em comparação com o que foi observado em T0 ($26,1 \pm 2,3$ cm vs $27,0 \pm 2,6$ cm; $p= 0,04$) e confirmado em T12 ($26,1 \pm 2,3$ cm vs $27,7 \pm 3,6$ cm, $p= 0,03$). No grupo de controlo, observou-se um ligeiro aumento da MAMC ao longo do período de estudo, porém não foi uma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,2$). A força preensora da mão aumentou significativamente no grupo suplementado com HMB, tanto em T1 ($26,6 \pm 8,3$ em T0 vs $32,7 \pm 6,4$ em T1, $p= 0,0002$), como em T12 ($33,7 \pm 7,6$, $p= 0,001$). No grupo de controlo, a força preensora da mão manteve-se substancialmente estável. Os testes de desempenho físico não mostraram mudanças significativas (24).

Malafarina V. *et al.* realizaram um ensaio clínico prospectivo randomizado em doentes que sofreram fratura da anca ($n= 92$). Estas fraturas são um problema frequente nas pessoas idosas. No início do estudo, 24 indivíduos (28%) não tinham sarcopenia e 62 (72%) tinham sarcopenia. O grupo de intervenção recebeu uma suplementação oral hipercalórica e hiperproteica enriquecida com Ca-HMB (3,08 g/ dia) e vitamina D. O grupo de controlo recebeu suplementação oral standard (25,26).

No final, foi observada uma maior perda de peso no grupo de controlo ($p< 0,001$). Apesar de não terem sido encontradas diferenças entre os grupos quanto à força, medida com o GWI (*grip work index*), observou-se um aumento do GWI no grupo intervenção, o que não ocorreu no grupo de controlo. Em relação aos índices de massa muscular, observou-se uma redução da aLM (*appendicular Lean Mass*) no grupo de controlo, enquanto que os

valores permaneceram estáveis no grupo intervenção. A diferença de valores no momento da alta, corrigidos levando em consideração os valores basais, foi estatisticamente significativa ($p= 0,020$) (25,27,28).

Foi relatado um efeito positivo da suplementação nutricional oral na recuperação das atividades da vida diária. Foi mais comum no grupo intervenção (68%) do que no grupo de controlo (59%), embora sem significado ($p= 0,261$). O grupo suplementado com HMB apresentou uma recuperação mais notável em relação ao grupo de controlo, embora a diferença também não fosse estatisticamente significativa ($p= 0,265$) (25,28).

Desta forma, a suplementação com HMB demonstrou efeitos positivos, principalmente em relação à preservação da massa muscular. Os autores referem que, o uso deste suplemento, pode ser uma intervenção eficaz para reduzir a ocorrência de sarcopenia e desnutrição, prevenindo o aparecimento de incapacidade secundária em pacientes idosos com fraturas da anca (2,25,27).

No ensaio clínico de Nasimi N. *et al.* foram considerados dois grupos de indivíduos idosos com sarcopenia: um grupo de controlo ($n=31$) e um grupo suplementado com HMB ($n=33$). O grupo suplementado recebeu, diariamente, 1 iogurte fortificado com 3 g de HMB, 1000 IU vitamina D e 500 mg vitamina C, durante 12 semanas. O grupo de controlo recebeu 1 iogurte não fortificado durante o mesmo período de tempo (29).

Neste estudo os critérios para o diagnóstico de sarcopenia foram: a presença de baixo índice de massa muscular esquelética ($<7,0 \text{ kg/m}^2$ para homens e $<5,7 \text{ kg/m}^2$ para mulheres), baixa força preensora da mão ($<26 \text{ kg}$ para homens e $<18 \text{ kg}$ para mulheres) e baixa velocidade da marcha avaliada num percurso de 4 m ($<0,8 \text{ m/s}$) (29).

No final do período de estudo (12 semanas), observou-se, no grupo de intervenção, um aumento da massa magra total (0,56 kg vs 0,30 kg, $p=0,292$) e da aLM (0,20 kg vs 0,03 kg, $p=0,209$), bem como uma diminuição da massa corporal gorda total no grupo de controlo (-0,37 kg vs -0,41 kg, $p=0,899$). No entanto, as diferenças entre os grupos de intervenção e controlo não foram estatisticamente significativas (29).

Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos intervenção e controlo em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC) ($p= 0,236$), perímetro da cintura ($p= 0,722$), perímetro geminal ($p= 0,902$), pontuação de MNA (*Mini-nutritional assessment*) ($p= 0,137$) e nível de atividade física ao longo do tempo ($p= 0,602$) (29).

A massa magra total aumentou, respetivamente, 610g e 310g no grupo de intervenção e controlo. Apesar de as diferenças não serem estatisticamente significativas entre o grupo suplementado e o grupo de controlo, estes resultados demonstraram que um consumo regular de produtos lácteos fortificados com HMB, como iogurte, poderá melhorar a massa muscular e reduzir o risco de sarcopenia (29).

No ensaio clínico de Peng LN. *et al.*, as pessoas idosas (n=62) estavam em condição de pré fragilidade e foram diagnosticadas com base nos critérios proposto por Fried *et al.* (11,21). Foram criados, por randomização, dois grupos. O grupo de intervenção (n=29) ingeriu um suplemento hiperproteico com HMB e o grupo de controlo não recebeu nenhum suplemento ou placebo. Este ensaio decorreu durante 12 semanas e, os intervenientes, foram avaliados três vezes: na semana 0, na semana 6 e na semana 12. Foi avaliada a massa e a força muscular, o estado nutricional, o desempenho físico e foram colhidas amostras sanguíneas para análise (30).

Na semana 0 não se observaram diferenças significativas entre os grupos. No final do estudo, o grupo suplementado com HMB apresentou melhorias significativas na massa muscular (por quantificação da área muscular da coxa), em comparação com o grupo de controlo (aumento médio: $149,1 \pm 272,3 \text{ mm}^2$ para o grupo HMB vs $-22,9 \pm 309,1 \text{ mm}^2$ para o grupo de controlo, $p=0,045$). Houve uma ligeira melhoria na avaliação do estado nutricional realizada através do MNA-SF (*Mini-nutritional assessment-short form*) ($0,28 \pm 0,75$ vs $-0,15 \pm 0,94$, $p=0,064$). Os níveis séricos de vitamina D aumentaram significativamente no grupo HMB ($3,83 \pm 8,18$ vs $-1,30 \pm 4,81 \text{ ng/mL}$, $p=0,002$). Além disso, o peso corporal e o IMC também aumentaram significativamente no grupo suplementado com HMB ($1,10 \pm 1,18$ vs $0,24 \pm 1,13 \text{ kg}$, $p=0,005$; $0,56 \pm 0,68$ vs $0,22 \pm 0,47 \text{ kg/m}^2$, $p=0,019$) (30). A adiposidade intramuscular, medida através de ressonância magnética e calculada a relação entre o tecido adiposo intramuscular e a secção transversal da coxa foi mais reduzida no grupo HMB ($-0,38 \pm 1,21\%$ vs $-0,02 \pm 2,56\%$, $p=0,06$) (30).

Em relação à melhoria no desempenho físico, no grupo suplementado, esta foi observada apenas através da aplicação do teste TUG ($p=0,026$), mas não na velocidade da marcha ($p=0,553$). A força preensora da mão e a pontuação da SPPB não foram significativamente diferentes ($p=0,838$; $p=0,646$) (30).

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas

A suplementação nutricional oral com 3g de HMB por dia, durante 12 semanas, melhorou o estado nutricional, a massa muscular, o desempenho físico e a adiposidade intramuscular em idosos pré-frágeis. A qualidade muscular tem sido descrita como uma causa para a redução da mobilidade, força e quantidade muscular (30).

3.1.3. O efeito da suplementação de HMB em pessoas idosas saudáveis.

Em pessoas idosas, sem sarcopenia ou fragilidade diagnosticadas, o efeito da suplementação com HMB também tem sido estudado. Apresentam-se de seguida alguns desses resultados, que poderão ser pertinentes a uma futura comparação.

No ensaio clínico de Berton L. *et al.* foi colocada a hipótese da suplementação com HMB melhorar o desempenho físico e a função muscular em mulheres idosas ativas. No grupo suplementado com HMB, as participantes (n=32) ingeriram um suplemento oral que continha 1,5 g de Ca-HMB, durante 8 semanas. Os dois grupos realizaram treino de resistência. Os exercícios foram planeados para melhorar a velocidade de contração muscular e exercícios de resistência para melhorar, essencialmente, a força preensora da mão (31).

Os resultados mostram que o grupo suplementado com HMB teve um desempenho significativamente melhor do que o grupo de controlo (n=33) em termos de flexão e extensão isocinética do joelho (p= 0,03) e na força isométrica (p= 0,02), no entanto não há diferenças para a força preensora da mão (31).

Os maiores benefícios no grupo tratado foram a melhoria da capacidade de flexão e extensão isocinética do joelho ($14,55 \pm 5,1$ para o grupo suplementado vs $4,36 \pm 4,98$ para o grupo de controlo, p= 0,03). Não houve diferenças significativas no peso, massa livre de gordura, massa gorda abdominal ou índice de massa muscular esquelética apendicular. A diferença, entre grupos, na densidade muscular, nos dois locais analisados, foi maior no grupo suplementado ($0,67 \pm 0,72$ mg/cm³, p= 0,03 e $0,56 \pm 0,62$ mg/cm³, p= 0,03). Os outros parâmetros considerados, não foram significativamente afetados. A suplementação com HMB também foi capaz de melhorar o tempo de caminhada avaliado pelo 6MWT (6-minute walking test) (31).

O repouso e a inatividade física, são recorrentes em pessoas idosas. O facto de um indivíduo estar deitado durante vários dias leva à redução de massa magra (14,16,25) e a complicações que podem retardar ou impedir a recuperação de doenças críticas, incluindo, a atrofia muscular, contraturas articulares, doença tromboembólica, resistência à insulina, diminuição da capacidade funcional e o aumento da morbidade e mortalidade (32).

Deutz N. *et al.* desenharam um estudo onde os indivíduos (n=19) estiveram confinados a repouso absoluto completo durante 10 dias e o grupo experimental (grupo suplementado com HMB) foi tratado com 1,5 g de Ca-HMB, duas vezes ao dia. Após estes 10 dias de confinamento, iniciaram reabilitação com exercícios de resistência durante 8 semanas (33).

Os resultados não expõem nenhuma mudança significativa no peso corporal total durante o período de repouso entre grupos. Após o período de repouso, o grupo suplementado com HMB perdeu, em média, $-0,17 \pm 0,19$ kg de massa magra total ($p=0,42$), enquanto o grupo de controlo perdeu $-0,25 \pm 0,66$ kg, $p=0,02$ (17,33).

No período final da reabilitação com exercício físico, o grupo suplementado com HMB apresentou uma tendência de ganho de massa magra de $0,71 \pm 0,33$ kg, $p=0,06$, enquanto que o valor para o grupo controlo foi de $-0,06 \pm 0,22$ kg. A análise com DEXA confirmou que o repouso causou uma perda significativa de massa magra no grupo controlo ($-2,05 \pm 0,66$ para o grupo de controlo vs $-0,17 \pm 0,19$ para o grupo suplementado) e um aumento significativo da massa gorda total dos braços no grupo controlo ($0,30 \pm 0,46$ vs $-0,52 \pm 0,22$ para o grupo suplementado). Em relação à força muscular e alterações funcionais, houve uma maior perda de força no grupo de controlo em relação ao grupo suplementado com HMB, embora a alteração não tenha sido estatisticamente significativa dentro de cada grupo (33).

O acréscimo de suplementação prolongada de Ca-HMB ao treino físico foi capaz de melhorar a quantidade e qualidade muscular, durante o período de reabilitação de idosos que tinham sido confinados ao repouso (2,17,33).

Através das evidências apresentadas, clarificou-se que as potenciais propriedades anabólicas do HMB em relação à massa e função muscular e o seu potencial para aumentar os efeitos e a recuperação do exercício também estão presentes em populações

mais velhas, doentes e não doentes. O HMB pode estimular a síntese de proteínas e reduzir o seu catabolismo, embora com eficácia diferente de acordo com o parâmetro em análise e as características dos indivíduos. Além disso, há também algumas evidências do efeito do HMB sobre a melhoria da densidade óssea, melhoraria da função cognitiva e redução da obesidade abdominal em adultos mais velhos (16)

As características dos ensaios clínicos encontram-se na Tabela 4, em Anexos.

4. Discussão

Os estudos analisados na presente revisão demonstraram um efeito positivo da suplementação com HMB em pessoas idosas, principalmente em relação à preservação e recuperação da sua massa muscular.

Com o avançar da idade há uma perda progressiva de massa, força e qualidade muscular e uma diminuição da taxa de síntese proteica. O consumo de proteínas, com a proporção adequada de aminoácidos essenciais, é importante para a manutenção do *turnover* muscular também nas pessoas idosas, evitando o desenvolvimento de sarcopenia e/ou fragilidade. Além disso, ocorrem outras alterações na composição corporal além da perda de massa muscular, como a perda de massa óssea e o aumento de massa gorda, que requerem uma vigilância sobre a adequação do aporte nutricional.

Frequentemente, os adultos mais velhos correm o risco de ter uma ingestão inadequada de proteínas, visto que tendem a reduzir a ingestão de alimentos e de fontes proteicas em particular, e tendem a uma diminuição da atividade física. Em suma, há uma diminuição da massa e força muscular que pode ser considerada fisiológica, relacionada às alterações orgânicas próprias do envelhecimento e também consequente de alterações no padrão da dieta recorrentes nesta fase de vida, mas que no limite poderá originar doença, tal como a sarcopenia e/ou uma condição de fragilidade física (2,4,5,23). É ainda importante referir o elevado número de comorbidades presentes nas pessoas idosas, onde a sarcopenia poderá ocorrer de forma secundária a uma outra patologia. As intervenções para atenuar estes efeitos de perda de massa e força muscular incluem suplementação proteica e aumento da atividade física (3,4,16,21,34).

O HMB é usado em atletas para aumento da resistência e fortalecimento muscular (16). Contudo, as suas propriedades ampliaram-se a populações mais velhas com o objetivo de melhorar a sua funcionalidade e qualidade de vida (16).

A quantidade de HMB fornecida nos ensaios clínicos foi, maioritariamente, de 3g/dia. Alguns utilizaram uma suplementação de 1,5 g de HMB duas vezes por dia, em outros estudos, 3 g por dia de HMB foram fornecidos numa toma única. Um dos trabalhos recorreu à quantidade de apenas 1,5 g por dia de HMB para suplementação. Foram encontrados poucos estudos onde a suplementação/fortificação utilizada fosse exclusiva em HMB. Em cerca de metade dos trabalhos avaliados, o HMB foi associado a outros componentes, como o cálcio e a vitamina D, não permitindo avaliar o efeito isolado deste metabolito.

Estudos recentes mostram que 2,4 g por dia são úteis para melhorar a saúde muscular, no entanto, esta quantidade é difícil de ser obtida através da alimentação, sendo necessário recorrer à suplementação (35). A janela terapêutica de 3g/dia é considerada segura (2) e não foram relatados efeitos secundários devido à suplementação e, do mesmo modo, tolerado pelos participantes (24).

Relativamente ao tempo de duração da suplementação, nos estudos em análise, as 12 semanas de intervenção foram as preconizadas para a observação de resultados. Embora, em dois dos trabalhos analisados, os resultados tenham sido obtidos mesmo ao final de 8 semanas, contudo, reportaram-se a pessoas idosas saudáveis o que dificulta uma comparação fidedigna. Seria importante esclarecer no futuro, qual o intervalo de tempo adequado para a realização da suplementação, de acordo com as características das pessoas idosas, por exemplo, saudáveis vs doentes, ou seja, qual a duração adequada para suplementar com o objetivo de prevenir e com o objetivo de tratar condições adversas.

A realização desta revisão bibliográfica foi confrontada com algumas limitações. A maioria dos estudos apresentou um reduzido tamanho amostral e a inclusão de apenas indivíduos do sexo feminino ou masculino.

No estudo realizado por Malafarina V. *et al.* os indivíduos encontravam-se internados num centro de reabilitação devido à fratura da anca. Esta comorbilidade leva a uma menor mobilidade e a um maior tempo de marcha e maior dificuldade na execução das tarefas de vida diária o que, associado à idade dos participantes ($85,4 \pm 6,3$ anos), pode justificar a elevada prevalência de sarcopenia neste estudo (68%). Por outro lado, existiram

indivíduos que abandonaram o estudo porque tiveram alta do centro de reabilitação e não puderam ser acompanhados. Contudo, as diferenças de prevalência de sarcopenia/fragilidade entre os estudos que incluíram idosos sarcopênicos ou frágeis, torna-se uma limitação à comparação de resultados, uma vez que poderá condicionar os mesmos.

Outra limitação a apontar, relaciona-se ao diagnóstico de sarcopenia. Nos diferentes ensaios clínicos foram utilizados critérios distintos para o diagnóstico. Foram aplicados os critérios propostos pelo EWGSOP, ou um percentil < 5 ASMI, ou a presença de diminuição de massa muscular, diminuição da força preensora da mão e uma baixa velocidade de marcha. A falta de homogeneidade nos critérios de diagnóstico de sarcopenia também dificulta uma comparação real de resultados.

Foram ainda encontrados muito poucos trabalhos realizados em idosos sarcopênicos ou frágeis, o que levou a incluir também nesta revisão, alguns trabalhos conduzidos em pessoas idosas sem diagnóstico estabelecido de sarcopenia ou fragilidade. É urgente a realização de mais trabalhos que permitam avaliar o efeito da suplementação de HMB em pessoas idosas já com sarcopenia e/ou fragilidade diagnosticada.

Além disso, a ingestão energética e proteica só foi relatada em dos três ensaios clínicos analisados. No estudo de Lattanzi B. *et al.* os participantes ingeriram 25 a 30 kcal/kg/dia e a ingestão de proteica era de 1,2g/kg peso corporal/ dia (24). No ensaio de Malafarina V. *et al.* o grupo de intervenção recebeu o suplemento hipercalórico e hiperproteico e uma dieta standard de 1500kcal, 23,3% de proteína, 35,5% de gordura e 41,2% de hidratos de carbono (25,26). No ensaio clínico de Berton L. *et al.* foi reportado o valor energético e o valor proteico ingerido pelos participantes (31). É importante, no planeamento do ensaio clínico, que esteja referido a ingestão dos participantes, de modo a que, seja possível ajustar o efeito da suplementação ao valor energético e proteico total, visto que estes indivíduos podem ter uma alimentação rica em energia e proteína e o uso de suplemento nestes participantes irá ter um impacto diferente num grupo de indivíduos com ingestão energética e proteica deficitária.

No geral, de acordo com os trabalhos analisados, a suplementação ajudou a preservar a massa magra e a aumentar a massa muscular. Em relação à massa gorda, esta não aumentou na maioria dos casos e, nos casos em que ocorreu um aumento, este foi inferior no grupo suplementado em comparação com o grupo de controlo.

A suplementação com HMB melhorou a qualidade de vida dos indivíduos, refletindo-se numa diminuição da dependência e incapacidade funcional e melhoria de mobilidade.

Foram ainda verificadas menores complicações após transplante e fratura da anca, nos indivíduos suplementados, com aparente benefício na sua recuperação funcional (23). O uso de suplementação com HBM nas pessoas idosas, como medida preventiva ou de tratamento, carece de uma reflexão sobre a despesa associada. Os indivíduos idosos, por norma, já são indivíduos polimedicados e este fator já representa habitualmente um custo elevado. Então, um gasto acrescido com a suplementação poderá levar à sua não adesão (36).

Deste modo, a suplementação com HMB apresentou resultados positivos, tanto para pessoas idosas em condições de fragilidade e sarcopenia, como para idosos saudáveis sem sarcopenia e fragilidade. Isto reforça que o recurso a este tipo de suplementação poderá ajudar não só no tratamento, mas também na prevenção das condições estudadas.

A realização desta revisão bibliográfica permitiu aprofundar a evidência sobre o efeito da suplementação com HBM nas pessoas idosas, em particular sobre as suas condições de sarcopenia e fragilidade.

Em conclusão, a suplementação com HMB poderá ser benéfica em pessoas idosas, em particular nos casos de sarcopenia e fragilidade, demonstrando resultados positivos em relação à preservação e aumento de massa muscular, melhoria do estado funcional e da qualidade de vida dos indivíduos. Contudo, mais estudos futuros serão necessários para que esta evidência se torne consistente.

5. Agradecimentos

À minha amiga e colega Diana.

À Caroline e à Rita.

Ao Miguel e à Ana.

Um agradecimento a todos os Professores que me acompanharam ao longo destes anos. E, principalmente, um sincero agradecimento à minha orientadora, Professora Joana Mendes, pela atenção, cuidado, disponibilidade e apoio.

6. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Ageing and health. 2021.
2. Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, Duque G. The Effect of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2019 Feb 27;23(2):145–50.
3. Macaluso A, de Vito G. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *European Journal of Applied Physiology*. 2004 Apr 25;91(4):450–72.
4. Witard OC, McGlory C, Hamilton DL, Phillips SM. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. *Biogerontology*. 2016 Jun 15;17(3):529–46.
5. Costa Riela N de A, Alvim Guimarães MM, Oliveira de Almeida D, Araujo EMQ. Effects of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation on Elderly Body Composition and Muscle Strength: A Review of Clinical Trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2021;77(1):16–22.
6. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):309–14.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31.
8. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392–7.
9. Morley JE. Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Dec 26;128(S7):439–45.
10. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004 Mar 1;59(3):M255–63.

11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
12. Sousa-Santos AR, Afonso C, Borges N, Santos A, Padrão P, Moreira P, et al. Sarcopenia, physical frailty, undernutrition and obesity cooccurrence among Portuguese community-dwelling older adults: results from Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Jun 15;10(6):e033661.
13. Amasene M, Besga A, Echeverria I, Urquiza M, Ruiz JR, Rodriguez-Larrad A, et al. Effects of Leucine-Enriched Whey Protein Supplementation on Physical Function in Post-Hospitalized Older Adults Participating in 12-Weeks of Resistance Training Program: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Oct 1;11(10):2337.
14. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone A, Ortolani E, Saveria G, et al. Protein Intake and Muscle Health in Old Age: From Biological Plausibility to Clinical Evidence. *Nutrients*. 2016 May 14;8(5):295.
15. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015 Sep;61(2):168–75.
16. Engelen MPKJ, Deutz NEP. Is β -hydroxy β -methylbutyrate an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018 May;21(3):207–13.
17. Rossi AP, D’Introno A, Rubele S, Caliari C, Gattazzo S, Zoico E, et al. The Potential of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate as a New Strategy for the Management of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Drugs & Aging*. 2017 Nov 31;34(11):833–40.
18. van Someren KA, Edwards AJ, Howatson G. Supplementation with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) and alpha-ketoisocaproic acid (KIC) reduces signs and symptoms of exercise-induced muscle damage in man. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2005 Aug;15(4):413–24.

19. Morley JE. Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion.* 2016;68(2):59–67.
20. Kaehr E, Visvanathan R, Malmstrom TK, Morley JE. Frailty in Nursing Homes: The FRAIL-NH Scale. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Feb;16(2):87–9.
21. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun;14(6):392–7.
22. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Family Practice.* 2012 Apr 1;29(suppl 1):i44–8.
23. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas.* 2020 Feb;132:57–64.
24. Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, Mennini G, D'Ambrosio D, Farcomeni A, et al. The Effect of 12 Weeks of β -Hydroxy- β -Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 2019 Sep 19;11(9):2259.
25. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas.* 2017 Jul;101:42–50.
26. Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R, Zulet MA, Martinez JA. Study protocol: High-protein nutritional intervention based on β -hydroxy- β -methylbutyrate, vitamin D3 and calcium on obese and lean aged patients with hip fractures and sarcopenia. The HIPERPROT-GER study. *Maturitas.* 2013 Oct;76(2):123–8.
27. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, de Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I, et al. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrition Reviews.* 2021 Jan 9;79(2):121–47.

28. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, 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 Nov 1;43(6):748–59.
29. Nasimi N, Sohrabi Z, Dabbaghmanesh MH, Eskandari MH, Bedeltavana A, Famouri M, et al. A Novel Fortified Dairy Product and Sarcopenia Measures in Sarcopenic Older Adults: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Apr;22(4):809–15.
30. Peng LN, Cheng YC, Yu PC, Lee WJ, Lin MH, Chen LK. Oral Nutritional Supplement with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2021 Jun 17;25(6):767–73.
31. Berton L, Bano G, Carraro S, Veronese N, Pizzato S, Bolzetta F, 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 Nov 3;10(11):e0141757.
32. Brower RG. Consequences of bed rest. *Critical Care Medicine*. 2009 Oct;37:S422–8.
33. Deutz NEP, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clinical Nutrition*. 2013 Oct;32(5):704–12.
34. Offord NJ, Witham MD. The emergence of sarcopenia as an important entity in older people. *Clinical Medicine*. 2017 Aug;17(4):363–6.
35. Landi F, Calvani R, Picca A, Marzetti E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2019 Jan;22(1):37–43.
36. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014 Jan 27;13(1):57–65.

7. Anexos

Tabela 4. Características dos ensaios clínicos.

Autores	População	Tamanho da amostra	Intervenção	Duração da intervenção
Lattanzi B. <i>et al.</i> (24)	Idosos com sarcopenia e transplante hepático	n= 21	Grupo HMB (n=12) e grupo de controlo (n=9). Após 30 dias do transplante hepático. Quatro avaliações. O grupo HMB foi suplementado 2x/dia com 1,5g de HMB.	12 semanas
Malafarina V. <i>et al.</i> (25,26)	Idosos com sarcopenia e fratura da anca	n= 92	O grupo de intervenção recebeu suplementação oral hipercalórica e hiperproteica com Ca-HMB (3,08g/ dia) e vitamina D. O grupo controlo recebeu suplementação oral standard.	Não mencionado
Nasimi N. <i>et al.</i> (29)	Idosos com sarcopenia	n= 64	Grupo HMB (n=33) e grupo de controlo (n=31). O grupo de intervenção recebeu um iogurte/dia fortificado com 3 g de HMB, 1000 IU vitamina D, e 500 mg vitamina C O grupo de controlo recebeu 1 iogurte natural.	12 semanas

O efeito do β -hidroxi β -metilbutirato na sarcopenia e fragilidade em pessoas idosas

Peng LN <i>et al.</i> (30)	Idosos em pré-fragilidade	n= 62	Grupo HMB (n=29) e grupo de controlo (n=33). Avaliados três vezes. O grupo HMB foi suplementado com 3g de HMB/ dia.	12 semanas
Berton L. <i>et al.</i> (31)	Mulheres idosas saudáveis	n= 65	Grupo HMB (n=32) e grupo de controlo (n=33). Submetidos a exercício físico 2x/semana durante 8 semanas. O grupo HMB foi suplementado com 1,5 g de HMB/ dia.	8 semanas
Deutz N. <i>et al.</i> (33)	Adultos saudáveis confinados a repouso, na cama, durante 10 dias.	n= 19	Grupo de controlo (n=8) e grupo HMB (n=11). Suplementação apenas no grupo HMB- 2 doses de 1,5g de Ca-HMB/dia. Os grupos ficaram em repouso absoluto durante 10 dias e, de seguida, realizaram exercícios de resistência durante 8 semanas.	8 semanas