

COMPARAÇÃO ENTRE OS EFEITOS DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO, LEUCINA E ÁCIDO GRAXO ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DE SARCOPENIA EM IDOSOS: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Aline Maria Delfino Ferreira¹, Vanessa Fernandes Coutinho², William Malagutti³, Francisco Sandro Menezes Rodrigues⁴, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz⁵

¹⁻³Universidade Estácio de Sá – SP. ³Faculdades Metropolitanas Unidas – São Paulo – SP. ⁵Programa de Mestrado Profissional em Administração - Gestão em Sistemas de Saúde – Universidade Nove de Julho – SP.

RESUMO

O envelhecimento é caracterizado por um processo contínuo durante o qual ocorrem modificações dos diversos sistemas fisiológicos. Uma relevante alteração reconhecida no processo de envelhecimento é a perda de massa magra e uma concomitante redução de força muscular, conhecido como sarcopenia. A sarcopenia ocorre devido à degradação da massa muscular e para o tratamento dessa perda musculoesquelética deve-se pensar em como combater o declínio da reserva corporal de proteína, mantendo uma demanda extra de proteína por via exógena. Objetivo: Revisar a literatura atual sobre o uso de suplementação de hormônio do crescimento, aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e ácido graxo ômega 3 em pacientes idosos com sarcopenia. Metodologia: Trata-se de uma revisão da literatura com síntese de evidências, com sete artigos sobre a comparação entre os efeitos do hormônio do crescimento, leucina e ácido graxo ômega 3 no tratamento de sarcopenia em idosos. Síntese de evidências: Pode-se observar que a suplementação com leucina se apresentou mais eficiente estimulando o processo de síntese proteica muscular, sendo uma estratégia válida para auxiliar na prevenção e tratamento da sarcopenia em idosos.

Palavras-chave: Nutrição Clínica, Sarcopenia, Orientação Nutricional, Hormônio do Crescimento, Ômega 3, Leucina.

ABSTRACT

Aging is characterized by a continuous process during which changes occur in the various physiological systems. One important change recognized in the aging process is the loss of lean mass and a concomitant reduction of muscle strength, known as sarcopenia. Sarcopenia occurs due to degradation of muscle mass and for the treatment of this musculoskeletal loss one must think about how to combat the decline of the body's reserve of protein, maintaining an extra demand for protein exogenously. Objective: To review the current literature on the use of growth hormone, branched chain amino acids (AACR) and omega 3 fatty acid supplementation in elderly patients with sarcopenia. Methodology: This is a literature review with synthesis of evidence, with seven articles on the comparison between the effects of growth hormone, leucine and omega-3 fatty acid in the treatment of sarcopenia in the elderly. Synthesis of evidence: It can be observed that leucine supplementation was more efficient stimulating the muscular protein synthesis process, being a valid strategy to assist in the prevention and treatment of sarcopenia in the elderly.

Keywords: Clinical Nutrition, Sarcopenia, Nutritional Guidance, Growth Hormone, Omega 3, Leucine.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é caracterizado por um processo contínuo durante o qual ocorrem modificações dos diversos sistemas fisiológicos. Um dos sistemas orgânicos afetados pelo envelhecimento é o musculoesquelético, que está envolvido em importantes funções corporais, como capacidade de realizar movimentos, contração muscular e locomoção. Uma relevante alteração reconhecida no processo de envelhecimento é a perda de massa magra e uma concomitante redução de

força (1). Rosenberg, em 1989, foi o pioneiro a utilizar o termo sarcopenia para descrever essa perda musculoesquelética, sendo a etimologia da palavra derivada do grego: *sarc* significando carne, e o sufixo *penia*, deficiência, pobreza (1,2). A sarcopenia é o declínio involuntário na massa muscular magra, força e função que ocorre com o envelhecimento (2). O desenvolvimento deste fenômeno é um processo multifatorial que inclui inatividade física, unidade motora remodelada, alterações hormonais, nutrição inadequada e diminuição da síntese de proteína e está associado à perda de autonomia, risco aumentado de quedas, redução da densidade mineral óssea e declínio da capacidade funcional (1,2). Estima-se que, a partir dos 40 anos, ocorra perda de cerca de 5% de massa muscular a cada década, com declínio mais rápido após os 65 anos, particularmente nos membros inferiores. O meio mais utilizado para o diagnóstico de sarcopenia é a densitometria óssea de corpo total para a avaliação da composição corporal – massa óssea, massa magra e massa adiposa total (3).

Os dados sobre a incidência e prevalência da sarcopenia ainda são escassos na literatura do Brasil. Em outros países, estudos mostram que a prevalência da sarcopenia varia de acordo com a idade, acometendo de 13% a 24% dos indivíduos entre 65 e 70 anos de idade, e mais de 50% dos idosos acima de 80 anos. As variações entre as diferentes prevalências encontradas nos estudos podem ser devido a diversos fatores, entre eles a diferenças na composição étnica da amostra e utilização de diferentes parâmetros para a definição de sarcopenia. Apesar das variações nos números da prevalência, é certo que tanto a incidência, quanto a prevalência aumentam em homens e mulheres com o envelhecimento (4).

A sarcopenia ocorre devido à degradação da massa muscular e para o tratamento dessa perda musculoesquelética deve-se pensar em como combater o declínio da reserva corporal de proteína, mantendo uma demanda extra de proteína por via exógena. Segundo Bross (1999) citado em Araújo et al (2007), há evidências do declínio na secreção de GH com o envelhecimento. Como o GH é um agente anabólico, sugeriu-se que algumas mudanças na composição corporal em idosos pode estar diretamente relacionada à produção reduzida de GH (5).

Aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) são componentes essenciais na dieta humana, devido ao fato de os aminoácidos de cadeia ramificada somarem um terço de toda nossa proteína muscular, eles são facilmente utilizados como substratos para formação de alanina e glutamina, e, além disso, existem evidências que demonstram o papel fundamental dos aminoácidos de cadeia ramificada, especialmente a leucina na regulação de processos anabólicos envolvendo tanto a síntese quanto a degradação proteica muscular. Em estudos recentes, foi visto que os aminoácidos de cadeia ramificada apresentam potenciais efeitos terapêuticos, uma vez que esses aminoácidos podem atenuar a perda de massa magra durante a redução de massa corporal, favorecer o processo de cicatrização e melhorar o balanço proteico muscular em idosos (6).

Em 2014 foi analisado o papel da suplementação com ácido graxo ômega 3 (AG ω -3) em idosos e um dos aspectos estudados foi o efeito destes ácidos na função muscular e óssea. Os autores concluíram que a suplementação está fortemente correlacionada com a função e manutenção da massa muscular. Recentemente, o seu efeito no músculo esquelético tem despertado interesse, como uma estratégia nutricional para a manutenção da integridade da fibra muscular e prevenção da sarcopenia, como também para o aumento da massa muscular, associada ao exercício (7).

No tratamento da sarcopenia, alguns autores sugerem a suplementação com o hormônio do crescimento (GH), outros sugerem a suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e outros sugerem a suplementação com ácidos graxos ômega 3. Mas na literatura não existe ainda um consenso sobre qual suplementação é melhor no tratamento desta doença.

Neste sentido, julga-se importante revisar a literatura acerca da utilização de suplementação de hormônio do crescimento (GH), aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e ômega 3 com intuito de contribuir com a comunidade, visto que não existe consenso sobre qual metodologia utilizada é melhor para o tratamento de sarcopenia em idosos.

OBJETIVO

Revisar a literatura atual sobre o uso de suplementação de hormônio do crescimento, aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e ácido graxo ômega 3 em pacientes idosos com sarcopenia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. Como estratégia de busca foi levada em consideração às palavras chaves nutrição, idosos, sarcopenia e suplementação dietética. A busca foi realizada entre os meses de outubro de 2016 e junho de 2017 com a utilização de uma ferramenta computacional denominada, *Publish or Perish*, que se utiliza do buscador Google Acadêmico para vasculhar as bases de dados de acordo com a estratégia de pesquisa adotada, todavia verificando os coeficientes científicos dos artigos por meio da avaliação de seus fatores de impacto e índice h. Os critérios de inclusão foram artigos de todos os anos de publicação, que abordasse o tema proposto e apresentasse índice h. Foram excluídos materiais e artigos que não contemplassem a temática proposta pelo estudo. A categorização dos artigos encontrados ocorreu de maneira crescente a partir do índice h e os dados obtidos com esta categorização foram analisados para revisão da literatura e agrupados para síntese de evidências.

RESULTADOS

O término da revisão de literatura ocorreu em 07 de junho de 2017. Foram encontrados um total de 297 artigos e após exclusão das obras que não atendiam adequadamente a temática deste estudo ou apresentavam índice-h menor que 50 citações apenas 7 obras foram selecionadas para revisão de literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

A sarcopenia resulta de um desequilíbrio líquido entre as taxas da síntese da proteína e a degradação. A síntese proteica pode ser estimulada por vários sinais, incluindo hormônios, demanda metabólica e pela sobrecarga funcional. O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante a insulina I (IGF-I) são hormônios anabólicos, que estimulam a síntese proteica e também atuam inibindo o catabolismo proteico. Os níveis circulantes destes hormônios são alterados pelo processo de envelhecimento, contribuindo potencialmente para a sarcopenia. No estudo realizado por Marcell e colaboradores (2001), com 27 idosos do sexo masculino para analisar os efeitos de GH, IGF-I e testosterona relacionada com os níveis de transcrição muscular. A amostra foi submetida a avaliações como composição corporal e exames bioquímicos para análise de hormônios circulantes. Foi observado no estudo uma relação negativa entre a miostatina e expressão do gene GHR no músculo esquelético e o estudo sugere que níveis aumentados de GH, Testosterona e IGF-I pode inibir a miostatina das células satélites, estimulando a síntese proteica, embora o mecanismo direto pelo qual a sinalização dos hormônios poderia inibir a miostatina não foi esclarecida (8). Em estudo realizado com 35 ratos fêmeas Sprague-Dawley por Gregory (1998) para testar a hipótese de infusão direta de IGF-I resultaria em aumento do DNA muscular e aumento do tamanho muscular, foi possível observar um aumento de 9% na massa muscular, aumento significativo na proteína total e no DNA muscular e o estudo sugere que o IGF-I pode estar coordenando o processo de hipertrofia, possivelmente estimulando o aumento da síntese proteica (9).

Foi visto em estudos que os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) apresentam potenciais efeitos terapêuticos, atuando em diversos fatores como na perda de massa magra na perda de peso, favorecendo o processo de cicatrização, melhorando o balanço proteico muscular em idosos e assim proporcionando efeitos benéficos no tratamento de patologias (10). No estudo realizado por Rieu e colaboradores (2007) com 60 ratos Wistar de 21 meses de idade divididos em 5 grupos e suplementados

por 30 dias com proteínas de diferentes concentrações de leucina (Grupo 1 – Controle (dieta base); Grupo 2 – Lactoglobulina (14,5% leucina); Grupo 3 – Prolactina (13,4% leucina); Grupo 4 – Lactoalbumina (10,9% leucina); Grupo 5 – Caseína (10% leucina)), os resultados indicaram que as proteínas mais ricas em leucina como lactoglobulina e prolactina tiveram melhor eficácia em aumentar a síntese proteica em ratos idosos, assim sugerindo a eficiência da suplementação com leucina na prevenção de sarcopenia no envelhecimento (11). No estudo realizado por Katsanos e colaboradores (2005) com 4 grupos (2 grupos de adultos e 2 grupos de idosos) suplementados com dois *mix* de aminoácidos essenciais enriquecidos com leucina diferentes (*Whey Protein* com concentração de 26 e 41% de leucina), foi possível observar aumento na taxa de síntese fracional (TSE) nos dois grupos de adultos, mas nos grupos de idosos o aumento do TSE foi observado apenas no grupo suplementado com *Whey Protein* com 41% de leucina. Este estudo sugere que aumentando a concentração de leucina, pode-se reverter a resposta reduzida da síntese proteica em idosos, porém sem efeitos adicionais em pessoas mais jovens (12). Rieu e colaboradores (2006) estudaram o efeito da suplementação com leucina na síntese proteica muscular em idosos. Grupo de 20 idosos divididos em dois grupos (Grupo 1 – Placebo (1,3 g/kg de maltodextrina + 0,4 g/kg de caseína) e Grupo 2 – Leucina (Adição de 0,052g/kg de leucina + 0,011g/kg de isoleucina + 0,0068g/kg de valina)). Foi observado aumento na taxa de síntese fracional no grupo suplementado juntamente com o aumento da concentração sérica de leucina nas cinco horas seguintes a suplementação. Assim os autores sugeriram que a suplementação com leucina durante as refeições aumenta a síntese proteica muscular em idosos (13).

Algumas evidências sugerem que os óleos derivados de peixe ômega 3 (AG ω -3), podem ser um potencial agente terapêutico na prevenção e tratamento da sarcopenia, combatendo processos inflamatórios e agindo no aumento da síntese proteica (14). Smith e colaboradores (2010) realizaram um estudo com 16 idosos (10 homens e 6 mulheres) com boa saúde e que não haviam consumo nenhum medicamento ou suplemento que pudesse alterar o metabolismo de proteínas musculares com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação com o ácido graxo ômega 3 (AG ω -3) na síntese proteica muscular em idosos. A amostra foi dividida em dois grupos recebendo AG ω -3 ou óleo de milho durante oito semanas. Eles avaliaram a taxa da síntese proteica e as vias de sinalização anabólicas musculares antes e pós-suplementação, em condições basais, pós-absortivas e durante hiperaminoacidemia – hiperinsulinemia. Foi observado que as concentrações de mTOR e p70S6K aumentaram após a suplementação com os AG ω -3 e aumentaram mais ainda mediado por aminoácidos e insulina. O estudo sugere que a suplementação com AG ω -3 estimula a síntese proteica muscular e poderia potencialmente fornecer uma intervenção segura e de baixo custo no combate a sarcopenia em idosos (14). Rousseau et al. (2009) analisaram a relação entre ingestão de AG ω -3 auto relatada e a densidade mineral óssea através da avaliação da composição corporal pela Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA) e a função muscular dos membros inferiores de idosos. Participaram do estudo 247 idosos (118 homens e 129 mulheres), os idosos reportaram uma média de ingestão de 1,27g/dia de AG ω -3. Os indivíduos com menor ingestão do ácido graxo apresentaram menor densidade mineral óssea do que aqueles com maior ingestão relatada, apresentando 6% da variância na densidade mineral óssea. Assim o estudo sugere que houve uma associação entre a ingestão de AG ω -3 e maior densidade mineral óssea na amostra analisada, mas não houve associação com a função muscular. Os autores acreditam que a função muscular é influenciada por outros fatores nutricionais, como a ingestão de proteínas, vitamina D e associação entre a razão de ingestão de AG ω - 6/ ω -3 e atividade física (15).

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Levando-se em consideração os estudos apresentados pode-se evidenciar que os três métodos de suplementação são interessantes na prevenção e no tratamento da sarcopenia em idosos. Entretanto, após cautelosa análise dos estudos apresentados foi possível demonstrar que a suplementação com leucina se apresentou mais eficiente estimulando o processo de síntese proteica muscular tanto em ratos, quanto em humanos. Esse aminoácido de cadeia ramificada mostra-se efetivo como uma proteína completa na

capacidade de aumentar a síntese proteica e reduzir a degradação de proteínas independente de outros nutrientes, ativando vias relacionadas à ativação da proteína chave mTOR e p70S6K e também em outras vias ainda desconhecidas. Todavia, sabe-se que a síntese proteica pode ser estimulada por vários outros mecanismos além da suplementação, incluindo demanda metabólica e exercícios físicos, entre outros. Neste contexto, fazem-se necessárias mais pesquisas que abordem o efeito da leucina paralelamente a outros suplementos em outras rotinas, para assim podermos comprovar sua real superioridade no estímulo da síntese proteica muscular e prevenção e tratamento de idosos diagnosticados com sarcopenia.

REFERÊNCIAS

1. Neto LS, Karnikowski MG, Tavares AB, Lima RM. Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosos. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(5):360–7.
2. Silva TA de A, Frisoli Junior A, Pinheiro M de M, Szejnfeld VL. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. *Rev Bras Reumatol.* 2006 [citado 2 de setembro de 2017]; Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/0D/rbr/v46n6/06.pdf>
3. Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(3):143–155.
4. de Araújo Leite LE, de Lima Resende T, Nogueira GM, da Cruz IBM, Schneider RH, Gottlieb MG. Envelhecimento, estresse oxidativo e sarcopenia: uma abordagem sistêmica. *Rev Bras Geriatr E Gerontol.* 2012;15(2):365–380.
5. De Araújo MCC, Merlo MKMF, Oliveira LMDM, de Souza Júnior TP. Importância da intervenção dietética e da atividade física na modulação do IGF-I em idosos com sarcopenia. *RBNE-Rev Bras Nutr Esportiva* [Internet]. 2012 [citado 2 de setembro de 2017];1(2). Disponível em: <http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/viewFile/21/20>
6. Rogero MM, Tirapegui J, others. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Rev Bras Ciênc Farm J Pharm Sci.* 2008;44(4):563–575.
7. Molino A, Gioia G, Fanelli FR, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients.* 2014;6(10):4058–4072.
8. Marcell TJ, Harman SM, Urban RJ, Metz DD, Rodgers BD, Blackman MR. Comparison of GH, IGF-I, and testosterone with mRNA of receptors and myostatin in skeletal muscle in older men. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2001;281(6):E1159–E1164.
9. Adams GR, McCue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol.* 1998;84(5):1716–1722.
10. da Mata GR, Navarro F. O efeito da suplementação de leucina na síntese proteica muscular. *RBNE-Rev Bras Nutr Esportiva* [Internet]. 2012 [citado 2 de setembro de 2017];3(17). Disponível em: <http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/download/136/134>
11. Rieu I, Balage M, Sornet C, Debras E, Ripes S, Rochon-Bonhomme C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition.* 2007;23(4):323–331.

12. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2006;291(2):E381–E387.
13. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol.* 2006;575(1):305–315.
14. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):402–412.
15. Rousseau JH, Kleppinger A, Kenny AM. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(10):1781–1788.