

1. Introdução

O envelhecimento da população, ao lado do enorme desafio que propõe, traz a necessidade de compreensão deste processo. Para que estudos sejam bem planejados, torna-se importante a definição de determinados conceitos. Chama-se atenção aqui para os conceitos de envelhecimento usual ou comum e o de bem-sucedido ou saudável.

Envelhecimento saudável, diferentemente de envelhecimento usual, é aquele em que o processo não é influenciado, e se ocorre influência, esta não acontece de modo significativo, por fatores externos relacionados com nutrição, hábitos e contexto psicossocial, apesar das adversidades pelas quais o organismo passa através dos anos. É a resultante, bem-sucedida, da interação multidimensional entre saúde física, saúde mental, independência na vida diária, integração social, suporte familiar e independência econômica (RAMOS, 2003). Conseqüentemente, as intervenções preventivas em geriatria e gerontologia, quando iniciadas precocemente, contribuem favoravelmente para que o envelhecimento possa ser saudável.

Considera-se, assim, de relevância, a compreensão e a abordagem da fragilidade em idosos, síndrome que os deixa especialmente vulneráveis a quedas, ao prejuízo funcional, a doenças e à morte prematura (VANLTALLIE, 2003). Trata-se de uma incapacidade de retornar a uma condição de homeostase após um determinado evento estressor (PAGANELLI, 2006). Seria uma síndrome biológica com diminuição da capacidade de responder a eventos, levando a declínios funcionais cumulativos de múltiplos subsistemas e vulnerabilidade a efeitos adversos (PAGANELLI, 2006). De modo geral, encontram-se entre as causas da fragilidade, a sarcopenia, o próprio declínio neuroendócrino e a disfunção imunológica. Estas seriam precipitadas por agentes estressores, como doença aguda (acidente vascular cerebral, fratura), hospitalização prolongada, mudanças ambientais (mudança de casa) e privação social (perda de papel social).

Sarcopenia é uma palavra de origem grega que significa “perda de carne”. Ela não se refere apenas à perda muscular. O termo reflete as conseqüências à ela relacionadas e posteriores alterações na composição e funções corporais. A sarcopenia deve ser diferenciada de atrofia, que é secundária ao desuso ou a um estado de hipermetabolismo ou hipercatabolismo (ÁVILA-FUNES, 2004). Pode ser

definida, embora seja ainda assunto de discussão, como o decréscimo da capacidade neuromuscular relacionada ao envelhecimento, sendo provocada principalmente pela diminuição da quantidade e da habilidade das proteínas contráteis exercerem tensão necessária para vencer uma resistência externa à realização de uma tarefa (DI IORIO, 2006). Morfologicamente, caracteriza-se pela redução no número e no tamanho de fibras musculares esqueléticas do tipo IIa, de contração rápida, e sua substituição por tecido gorduroso. As fibras do tipo I são bem menos acometidas. Indivíduos obesos também podem ser sarcopênicos e seus músculos serem importantemente substituídos por tecido adiposo (DI IORIO, 2006). Acontecem, de fato, alterações na composição estrutural, na inervação, na contratilidade, na densidade capilar, na fadigabilidade e no metabolismo da glicose (PAGANELLI, 2006).

A sarcopenia surge após os 60 anos, acelerando-se após os 80. Diversos estudos salientam que a força muscular declina cerca de 15% por cada década, entre 50 e 60 anos, aumentando para 30% posteriormente (FISHER, 2004). Estima-se que haja redução, em média, de 20 a 30% na massa magra ao longo da vida em indivíduos normais, atingindo-se até 50% após os 90 anos. Sua patogênese, de modo geral, pode ser explicada pelo desequilíbrio entre as taxas de síntese e de decomposição de proteínas. Uma vez que o metabolismo protéico é afetado por diversos fatores, cujo reconhecimento é importante, os profissionais que lidam com idosos podem elaborar estratégias preventivas e terapêuticas a serem aplicadas (DI IORIO, 2006).

Entre os mecanismos envolvidos na sarcopenia, estão aqueles relacionados com o envelhecimento, ou seja, declínio na função nervosa periférica, da rede hormonal, dos níveis de esteróides sexuais e da atividade física. São causas potenciais, também, o ganho em massa gordurosa, a produção aumentada de citocinas catabólicas e a ingestão inadequada de compostos calóricos e protéicos (PAGANELLI, 2006). Recentemente, um componente genético foi identificado, demonstrando associação entre o genótipo receptor de vitamina D e a sarcopenia (TAAFLE, 2006). Além disso, é provável que alguns fatores sejam comuns a todos os indivíduos sarcopênicos, enquanto outros possam ser relevantes apenas para determinados indivíduos (DI IORIO, 2006).

O impacto econômico da sarcopenia, segundo Roubenoff, é comparável àquele atribuído à osteoporose, reforçando, assim, sua importância como entidade

clínica, que merece ser reconhecida e abordada (TAAFLE, 2006). Existem evidências (FISHER, 2004) de que a sarcopenia possa ser um marcador biológico do envelhecimento e de mortalidade, fornecendo importantes dados que permitem fazer previsões a respeito do futuro estado de saúde e funcionabilidade e, portanto, direcionando estratégias para intervenções precoces. Dessas evidências pode-se depreender que uma pessoa com sarcopenia mais severa seja biologicamente mais velha e tenha outros tecidos biologicamente também mais velhos, com semelhantes declínios de reserva funcional e fisiológica. Em virtude disso, uma vez sob esta condição, o indivíduo estaria mais propício a doenças, como resultado dos declínios funcionais em outros sistemas: imunológico e cardio-respiratório, por exemplo.

Sabe-se que o adequado acompanhamento fisioterápico e nutricional contribui para que se reabilite, mesmo que temporariamente, o estado funcional do idoso frágil. Sabe-se também que existem intervenções farmacológicas empregadas com o objetivo de recuperação do desempenho muscular. A terapêutica hormonal, pelo menos do ponto de vista teórico, poderia ser empregada como coadjuvante às intervenções.

Atualmente, o aprimoramento no atendimento clínico não é mais entendido como resultado da experiência individual acumulada pelo profissional de saúde. É necessário que suas ações sejam, na medida do possível, embasadas em evidências que demonstrem que determinadas intervenções podem de fato ser benéficas ou pelo menos não serem maléficas.

Na prática clínica ocorre o emprego de fármacos com o objetivo de intervir no processo de sarcopenia, mas suspeita-se que seu uso no tratamento de idosos frágeis prescindia de respaldo científico. Tal emprego certamente é fruto do desconhecimento, por parte de clínicos e possivelmente de geriatras, a respeito da própria condição de sarcopenia e de intervenções terapêuticas específicas relacionadas. Cabe ressaltar que, também aqui, o uso de tratamentos empíricos pode causar danos, além de ser ineficaz. Questiona-se, então, se existem medicamentos que possam ser empregados em idosos fragilizados, encontrados nessa situação, quais são tais fármacos e se existem evidências que justifiquem seu uso de modo terapêutico.

2. Objetivo

Efetuar revisão de literatura, buscando verificar as possíveis intervenções farmacológicas em casos de sarcopenia em idosos frágeis.

2.1 Objetivo específico

Auxiliar os interessados neste assunto no embasamento científico para sua prática clínica, o que pode ter influência na qualidade de vida dos pacientes atendidos.

3. Metodologia

Foi feita a uma revisão bibliográfica, analítica, sobre o tema, através da busca nas bases de dados MedLine, Lilacs, Scielo, PubMed e Cochrane, usando os descritores em língua portuguesa “idoso”, “idosos”, “idoso débil”, “idoso frágil”, “sarcopenia” associados a “tratamento”, “medicação”, “medicamento”, “medicamentos”. Da língua inglesa utilizou-se os descritores “frail”, “ frailty”, “elderly”, “older”, “sarcopenia” associados a “treatment”.

Os artigos foram conseguidos através de cópias de revistas da coleção da BIREME ou solicitados aos autores por e-mail. A seleção foi de artigos publicados entre 1997 e 2007, em inglês, espanhol e português, relacionados à sarcopenia, seus conceitos, alguma forma de tratamento, com foco especial em medicamentos e pesquisas na área. Conseguiu-se 47 artigos, sendo que dois deles, cujo tema relacionava-se ao assunto, não estavam na lista final, tendo sido enviados por iniciativa dos autores.

Como a grande maioria dos artigos constituiu-se de publicações norte-americanas e europeias, vale ressaltar a designação de idoso naqueles países, que é atribuída aos indivíduos acima de 65 anos. Em nosso país são considerados idosos aqueles com mais de 60 anos de idade. Além disso, do ponto de vista conceitual, cabe assinalar que considera-se idoso frágil aquele que sofreu declínio funcional em virtude da combinação de efeitos de doenças e da idade, tornando-os mais suscetíveis a complicações diversas.

4. Quadro referencial teórico

4.1 Conceitos

O envelhecimento traz o natural declínio das funções fisiológicas, uma vez que elas são dependentes da síntese protéica, que se altera ao longo do processo. A perda da força muscular, sujeita ao aporte e utilização protéica, compromete uma vida independente. O estado de fragilidade representa a perda da reserva fisiológica, tornando um indivíduo suscetível à incapacidade a partir de pequenos estresses. São suas características, citando Chin (apud KINNEY, 2004): fraqueza, perda de peso, sarcopenia, intolerância ao exercício, quedas freqüentes, imobilidade e incontinência. A fragilidade, por si só, de acordo com Chevalier (apud KINNEY, 2004), aceleraria o catabolismo muscular, que seria uma estratégia do organismo para adaptar-se, fornecendo aminoácidos para o funcionamento visceral. Os mecanismos que levam à sarcopenia variam, contudo, entre as espécies e, na mesma espécie, podem diferir entre indivíduos (DI IORIO, 2006).

Para que estudos clínicos sejam adequados, faz-se necessária a definição de fragilidade; contudo, ainda falta acordo entre o que se tem de padrões definidos e o que se conhece empiricamente (PAGANELLI, 2006). Fried (apud PAGANELLI, 2006) afirma que a fragilidade envolve múltiplos sistemas e funções fisiológicas que não podem ser definidos com base em um critério simples. Desta forma, a presença ou não de doença, isolada ou em combinação, por si só, não pode ser considerada como marcador do típico idoso frágil. Fragilidade gera incapacidade, que é fruto da sarcopenia. Ela tem, segundo Ferrucci (apud PAGANELLI, 2006), em sua etiologia multifatorial, elementos como doenças crônicas, desnutrição, sedentarismo e atividade física diminuída.

Estudos recentes descobriram um modelo para investigação desse processo; trata-se do nematodo *Caenorhabditis elegans*, que apresenta sarcopenia após o período reprodutivo. Contudo, as alterações não acontecem de maneira estereotipada, o que leva ao questionamento sobre se a causa da sarcopenia não está dentro do próprio músculo que envelhece (PAGANELLI, 2006). Nessa espécie, a sarcopenia é um preditor de mortalidade melhor que a idade cronológica (FISHER, 2004). Os vermes, de acordo com Herndon (apud FISHER, 2004), que carregam a mutação *age-1*, que aumenta o ciclo de vida em 60 a 100%, apresentam adiamento correspondente no aparecimento de sarcopenia e prejuízo da mobilidade.

Recentemente, já se conseguiu quantificar a sarcopenia em idosos através de técnicas sofisticadas como DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) (densitometria de dupla emissão com fonte de raios X), ressonância magnética e dosagem de nitrogênio corporal total (VANLTALLIE, 2003).

Através da DEXA mede-se a massa magra corporal (apendicular), a massa adiposa total e o conteúdo mineral total. A massa magra apendicular é calculada como a soma da massa magra nos braços e pernas, considerando-se que o que não for tecido gorduroso, ou tecido ósseo, é músculo esquelético. A partir disso, alguns autores, especialmente Baumgartner *et al.* (apud KAMEL, 2003), têm definido sarcopenia quando o índice de massa magra (massa muscular em kg/altura em metros, ao quadrado) é maior que 2 (dois) desvios padrões abaixo da média da população jovem normal de referência, corrigida por sexo. Este método, contudo, não leva em consideração a massa adiposa. Informações sobre o Índice de Músculo Esquelético (IME) são mais apropriadas por ajustar a massa magra à massa adiposa em relação à altura, sendo usadas por outros autores (DI IORIO, 2006). A razão da discrepância entre os valores de prevalência de sarcopenia é devida aos diferentes métodos de mensuração e às características das populações estudadas. Não há acordo sobre quanto de músculo se deve perder para se definir sarcopenia (ÁVILA-FUNES, 2004). Ela varia, segundo Iannuzzi-Sucich (apud DI IORIO, 2006), de 6 a 12% em idosos acima de 60 anos, chegando a 30 – 50% entre os muito velhos. Os dados de Morley *et al.* (apud PAGANELLI, 2006) estimam que sua prevalência varie de 8,8% em mulheres jovens idosas a 17,5% em homens muito velhos, com 85 anos ou mais.

Sabe-se que a diminuição de nitrogênio corporal é conseqüência da perda protéica muscular e visceral. Sua mensuração pode ser útil no diagnóstico da sarcopenia, já que este dado é de importância, por ser uma condição potencialmente reversível através da adequação dos estímulos à nutrição energética e protéica.

4.2. Etiologia

Tem se descoberto novos agentes envolvidos na etiologia da síndrome da fragilidade; além disso, através de estudos, a sua dinâmica tem sido mais claramente elucidada. Existem evidências que demonstram, nos indivíduos dela acometidos, o aumento de marcadores de inflamação e coagulopatia (VANLTALLIE,

2003). Walston *et al.* (apud VANLTALLIE, 2003), em estudo com 4.735 idosos, com 65 anos e mais, demonstraram níveis mais elevados de proteína C reativa (marcador de inflamação), fator VIII e D-dímero (marcadores de coagulopatia) entre idosos frágeis, quando comparados com os idosos não-frágeis, tendo sido excluída a existência de doenças cardiovasculares e diabetes, após os ajustes relativos à idade, sexo e raça. Cohen *et al.* (apud VANLTALLIE, 2003) encontraram correlação entre níveis aumentados de interleucina 6 (IL-6) (marcador de inflamação) e de D-dímero e risco relativo de mortalidade e declínio funcional. Corroborando esta evidência, Roubenoff (apud VANLTALLIE, 2003) sugere que níveis aumentados de IL-6 e outras citocinas inflamatórias poderiam ter efeitos catabólicos, levando à anorexia, diminuição da concentração do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento relacionado à insulina-1 (IGF-1). Isso dispararia a perda muscular em idosos, mesmo na ausência de processos inflamatórios. Priego *et al.* (apud PAGANELLI, 2006) referem que as citocinas pro-inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral (FNT), podem modular diretamente a liberação do GH, do hormônio liberador de GH (GHRF) e de somatostatina, agindo diretamente em receptores hipofisários, diminuindo a concentração sérica de IGF-1 e, assim, inibindo o eixo GH-IGF-1, que está envolvido na regulação da síntese protéica. Além disso, Ershler e Keller (apud VANLTALLIE, 2003) assinalam que a diminuição fisiológica de testosterona e estrógeno, compatíveis com o envelhecimento, está entre os fatores que limitam a regulação da expressão gênica de IL-6, sendo, por sua vez, responsável por mudanças fenotípicas, como diminuição de massa magra, osteopenia, anemia, doenças linfoproliferativas e doença de Alzheimer.

Outras alterações hormonais próprias do envelhecimento também estão envolvidas na gênese da fragilidade: diminuição de testosterona (T) livre, estradiol (E), deidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAs). Existem evidências que suportam que esse desequilíbrio hormonal explica a perda de massa muscular e de força durante o envelhecimento; também nesse papel está envolvida a diminuição da atividade do eixo GH-IGF-1 (PAGANELLI, 2006).

Os hormônios são, portanto, importantes reguladores do metabolismo muscular em humanos. O tecido muscular é um dos tecidos mais ativos no corpo, do ponto de vista metabólico, e combina flexibilidade metabólica com capacidade de armazenar substratos. Suas proteínas são responsáveis por remodelamento contínuo que representa o equilíbrio homeostático entre processos anabólicos e

catabólicos ao longo de toda a vida, quer em situações de saúde ou de doença (PAGANELLI, 2006). Porém, cita Balagopal (apud KINNEY, 2004), com o avançar da idade as taxas de síntese de proteínas musculares contráteis e mitocondriais progressivamente se reduzem.

Herbst (apud PAGANELLI, 2006) relata que existem poucos *trials* que demonstrem que idosos são responsivos como jovens ao efeito anabólico da testosterona. Nesse sentido Bhasin (apud PAGANELLI, 2006) complementa dizendo que embora a função muscular possa ser melhorada com testosterona, seu efeito na incapacidade ainda está para ser estabelecido. Por outro lado, existem evidências que apontam para uma correlação independente entre DHEAs e massa e força muscular, porém, somente nos homens entre 60 e 79 anos de idade (PAGANELLI, 2006).

A hipótese do estresse oxidativo também pode ser implicada na etiologia da sarcopenia; um acúmulo de proteínas não-funcionantes durante o envelhecimento, e que não foram adequadamente removidas, contribuiria para aumentar o material não-contrátil no músculo e, assim, sua força (DI IORIO, 2006). Além disso, fatores neurogênicos também poderiam estar implicados, uma vez que ocorre diminuição gradual do número de neurônios motores na medula espinhal, que desempenham papel trófico importante; a degeneração cerebelar e de outros centros supra-espinhais pode também impedir a formação e a geração do comando que desce aos músculos. Fatores genéticos podem também, por sua vez, estar envolvidos (DI IORIO, 2006) (ANEXO A).

4.3. Condutas

A ciência já comprova que exercícios de resistência, se bem supervisionados, especialmente se associados à dieta apropriada, permitem redução da fragilidade muscular; além disso, os programas de exercícios são relativamente seguros e podem ajudar na prevenção de quedas, incapacidade e perda de independência, bem como estão associados à melhora de outras comorbidades: osteoartrite, osteoporose, doença arterial coronária, diabetes e depressão (TAAFLE, 2006). A presença de quantidades elevadas de marcadores inflamatórios, em associação a baixos níveis de atividade física, pode ser reduzida com exercícios de diferentes durações e intensidades (DI IORIO, 2006). O elevado nível desses marcadores

também pode ser entendido como fator preditor de sarcopenia e incapacidade (DI IORIO, 2006).

Sabe-se que mais de 60% dos indivíduos idosos não ingerem as quantidades energéticas e protéicas diárias que são recomendadas; cerca de 50% de idosos hospitalizados são considerados desnutridos na admissão. As causas da má alimentação relacionam-se à atividade física reduzida, à diminuição no gasto calórico e à diminuição da massa magra corporal, necessitando, portanto, de menos alimento para o gasto energético (KINNEY, 2004). Fatores como diminuição das sensações de cheiro e sabor, anteriormente entendidos como causas da perda de peso em idosos, não puderam ser demonstrados em estudo recente, segundo Grep (apud KINNEY, 2004); contudo, a maior causa envolvida na perda de peso foi a depressão, de acordo com Wilson (apud KINNEY, 2004).

Nesse sentido, a suplementação nutricional pode ser útil a indivíduos sarcopênicos desnutridos. Meredith (apud DI IORIO, 2006) cita que tal efeito se dá em ganho de massa muscular, mas não em força; além disso, não há uniformidade de ganho para todos os exercícios, além de haver a necessidade de adequação do horário de administração do aporte protéico ao horário do treinamento. Rennie e Fiatarone (apud KINNEY, 2004) relatam que alguns estudos demonstraram que a diminuição da massa muscular resulta em menor capacidade de mobilização de aminoácidos da proteólise muscular para a síntese protéica em órgãos vitais e para processos imunológicos; os dados sugerem, assim, que idosos sejam menos responsivos à re-nutrição do que indivíduos jovens.

O picolinato de cromo (ao qual se atribui aumento de massa magra e força muscular) e creatina (com supostas propriedades ergogênicas) são produtos comercializados, embora, recentemente, a ANVISA/agência nacional de vigilância sanitária tenha proibido a venda do segundo. Seu uso como intervenção útil ao tratamento da sarcopenia não tem sido indicado, mesmo quando combinado a programas de exercício físico – é o que relatam Bross, Meredith e Campbell (apud ÁVILA-FUNES, 2004). A eletroestimulação, segundo Pette (apud ÁVILA-FUNES, 2004), também não se mostrou eficaz.

Papadakis (apud PAGANELLI, 2006) publicou artigo, em 1996, citando que a administração de GH em idosos não se mostrou eficiente em aumentar a força muscular e o consumo máximo de oxigênio. Kamel, Kenny e Blackman (apud PAGANELLI, 2006) estão de acordo ao dizerem que o efeito da terapia de reposição

hormonal tem resultados incertos sobre a massa e força musculares. Svensson (apud PAGANELLI, 2006) demonstrou que a administração de GH recombinante em adultos com déficit hormonal, apesar de efeitos colaterais freqüentes e importantes, produz aumentos persistentes na força isométrica e concêntrica do flexor de joelho e na força de preensão da mão. Porém, para Lanfranco (apud PAGANELLI, 2006) não existem evidências que demonstrem benefício em se restaurar os níveis de GH e IGF-1 em idosos frágeis a valores semelhantes aos do adulto jovem.

Isto posto, percebe-se que as referências relativas a emprego de medicamentos específicos para a sarcopenia requerem ainda maior embasamento, tornando-se estímulo para investigação e estabelecimento de condutas clínicas. Percebe-se que os efeitos da terapia de reposição hormonal em idosos é assunto polêmico. O emprego de GH, associado a exercícios de resistência, aumenta a força muscular em indivíduos jovens, mas é menos eficaz em idosos, considerando-se as mesmas condições experimentais (DI IORIO, 2006). Complementando, Blackman (apud DI IORIO, 2006) informa que o emprego de GH com testosterona provoca aumento de massa magra, mas não de força. Também segundo Blackman e Greenlund (apud FISHER, 2004), estudos com suplementação com testosterona, DHEA e GH têm demonstrado sucesso limitado. Por outro lado, estudos de um modelo biológico (*C. elegans*), através dos quais se compreenderão melhor os eventos bioquímicos que levam à sarcopenia, possibilitando sua prevenção, poderão indicar tratamentos mais racionais para a abordagem desta condição (FISHER, 2004).

5. Resultados

5.1. Fisiologia e morfologia

Na década de 1990 a sarcopenia começou a ser reconhecida como um problema de saúde pública em função das informações que já surgiam relativas aos gastos envolvidos com suas conseqüências e à economia que poderia ser feita com sua prevenção. A hipótese de que a reposição de testosterona pudesse reverter ou prevenir a sarcopenia relacionada com o envelhecimento começava a ser investigada em diversos *trials*. Vislumbravam-se dados favoráveis, haja visto que a reposição do hormônio influenciava positivamente a função sexual diminuída, a osteoporose e a fadiga muscular atribuíveis à deficiência androgênica. Observou-se também que a reposição de testosterona aumentava a massa magra, o tamanho muscular e a força em homens jovens com hipogonadismo; bem como aumentava a massa gorda e a densidade do osso trabecular em homens de meia-idade com hipogonadismo. Contudo, por outro lado, ficava evidente que a maioria dos homens idosos atendidos em ambulatório tinha nível sérico de testosterona dentro do normal, embora comparativamente mais baixo que nos jovens. Desconfiava-se que a diminuição de sensibilidade à testosterona fosse uma hipótese plausível em homens idosos, mas esta informação não ficou confirmada na época.

Estudos realizados entre 1992 e 1995 mostravam que a reposição de testosterona para idosos selecionados, por 4 a 16 semanas, tinha resultados positivos, e estimulando estudos de longo prazo. Sih *et al.* (apud BHASIN; TENOVER, 1997) desenvolveram o primeiro trabalho em tempo maior, nesta área, acompanhando os homens selecionados durante o período de um ano. Ficou evidente a melhora da preensão da mão e a elevação dos níveis de hemoglobina, sem alterações na memória e composição corporal, sem alterações no PSA e toque de próstata. A crítica a este trabalho foi o fato de se ter usado força de preensão de mão, não se medindo resultados na força de membros inferiores, que estaria mais relacionada com quedas, distúrbios de marcha e fraqueza. Foram investigados homens idosos saudáveis, e, portanto, o estudo não respondeu se a reposição de testosterona em idosos com doenças crônicas e fragilidade pode melhorar a massa muscular e sua função (BHASIN; TENOVER, 1997).

Parte da dificuldade em se definir a deficiência de testosterona em idosos vinha da inexistência de mudança em órgão alvo, de sintomas ou de achados

fisiológicos que pudessem ser usados de forma definitiva. Desta forma, a maior parte dos investigadores optava por usar como indicador de “deficiência hormonal” os níveis séricos de testosterona total no limite inferior para adultos jovens. Assim, a prevalência de deficiência de testosterona variava entre 6 e mais de 50% para homens de origem caucasiana, com mais de 60 anos.

Ao se comparar estudos de reposição de testosterona em homens maduros com hipogonadismo e idosos, a magnitude das mudanças na massa gordurosa parecia semelhante nos dois grupos, porém as mudanças na massa magra eram menos marcantes entre idosos. Restava saber se a musculatura em idosos era menos responsiva aos efeitos anabólicos da testosterona que a de homens jovens.

Surgiam evidências de que a reposição de testosterona pudesse ser útil para idosos com sarcopenia associada ao hipogonadismo; embora ocorressem modestos aumentos na massa magra, a força muscular poderia aumentar. Seu efeito clínico, contudo, ainda precisava ser provado. Novos dados seriam necessários para justificar seu emprego em idosos com níveis séricos normais de testosterona, bem como para a indicação da reposição na prevenção ou reversão da sarcopenia em idosos sem hipogonadismo (TENOVER, 1998).

A fragilidade tem sido estudada por dois grupos. Um deles, fruto de colaboração entre Canadá, União Européia, Israel e Japão, CIF-A (*Canadian Initiative on Frailty and Aging*), iniciou seus trabalhos em 2002, visando esclarecer o assunto através do estudo minucioso da etiologia e desenvolvimento do fenômeno, focando sua prevenção e tratamento. O outro grupo, norte-americano, da Universidade John Hopkins, liderado pela Dra. Linda Fried, trabalha, desde 2001, na identificação de um fenótipo a partir do qual a síndrome possa ser reconhecida por critérios mensuráveis. Seus trabalhos têm sido mais utilizados em nosso meio.

Na verdade, embora se afirme ser fácil reconhecer-se fragilidade, existem poucas definições padronizadas para se diagnosticar esta condição. O ciclo de fragilidade proposto por Walston e Fried (WALSTON; FRIED, 1999) englobou diversas definições feitas pelos autores que os precederam, fornecendo uma visão conceitual para se compreender a complexa etiologia desta síndrome. Segundo o modelo proposto, o processo de declínio energético que inclui perda de massa muscular, queda do ritmo metabólico, declínio da força, consumo de energia e mobilidade, apresenta concomitantemente múltiplos pontos de entrada. Estes incluem as condições fisiológicas subjacentes: sarcopenia, baixo gasto energético,

subnutrição ou desnutrição, e devem ser importantes para a síndrome, especialmente quando associados aos demais estados de doenças, imobilidade, depressão e/ou uso de medicações que podem disparar ou acelerar o ciclo subjacente (ANEXO B).

Segundo estes autores, alguns sistemas fisiológicos seriam mais afetados no ciclo de fragilidade, especialmente o músculo esquelético, o sistema neuroendócrino e o sistema imunológico. No primeiro aconteceriam perdas, conduzindo à condição de sarcopenia; no segundo, ocorreria desregulação e no terceiro disfunção (Figura 1).

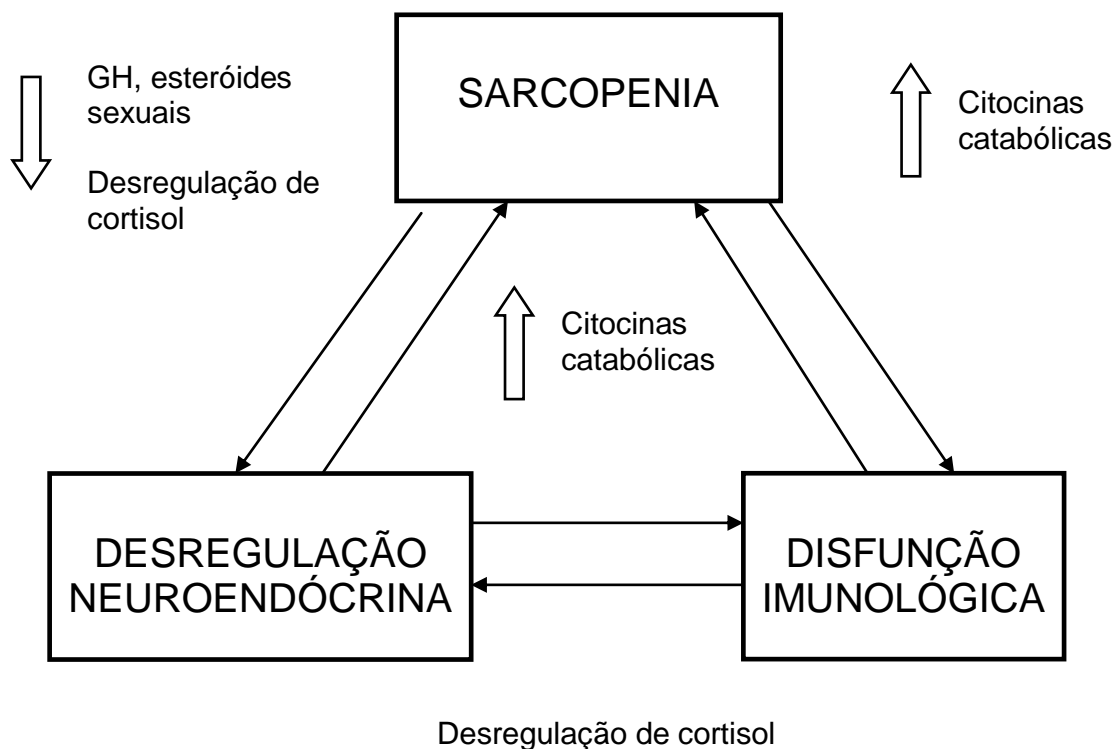


Figura 1. Tríade fisiológica de mudanças relacionadas propostas como subjacentes ao envelhecimento (WALSTON; FRIED, 1999).

A desregulação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenocortical com elevações persistentes do nível de secreção de cortisol levaria à diminuição da massa magra corporal e da densidade óssea. Já se sabia que níveis elevados de cortisol influenciavam sobremaneira o sistema imunológico, diminuindo a resistência a

doenças infecciosas; que diferenças específicas ocorriam relacionadas à idade e que um determinado organismo respondia de uma determinada maneira ao estresse, influenciado por uma variabilidade de resposta conforme o gênero. Sabia-se também acerca da ocorrência de mudanças relativas à idade no sistema imunológico, incluindo secreção aumentada de citocinas catabólicas, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Ambas estavam relacionadas tanto com o declínio na massa muscular como nas alterações na regulação neuroendócrina no nível do hipotálamo. Já se sabe hoje que as citocinas interferem no sistema NF- κ B (fator nuclear kappa B) e ativam o sistema ubiquitina-protease, responsável pela degradação da miosina de cadeia pesada. Também modulam o sistema imune, diminuindo albumina circulante, produzindo anemia e anorexia, diminuindo cognição, favorecendo a lipólise e inibindo a lipase lipoprotéica, levando à hipertrigliceridemia e a comportamento patológico (MORLEY et al., 2005).

Walston e Fried relataram que alterações associadas à idade na resposta hipotalâmica ao estresse levariam à redução do nível de cortisol, de hormônios sexuais e do crescimento acabando por influenciar desenvolvimento de sarcopenia e disfunção do sistema imunológico. As mudanças relacionadas à idade, sobre o sistema imunológico, com declínio da imunidade humoral e o aumento nos níveis de citocinas catabólicas, podiam, por sua vez, influenciar o desenvolvimento de sarcopenia e exacerbariam a desregulação neuroendócrina. Parecia também haver variabilidade individual e de gênero no desenvolvimento de fragilidade, atribuível a acúmulos de efeitos nos diversos sistemas. A síndrome se desenvolveria após se atingir determinado limiar, não suficientemente esclarecido no tempo de publicação desses conceitos. Percebia-se, então, a evidente interrelação entre esses sistemas.

Uma vez que os indivíduos frágeis somente, em geral, eram identificados na ocorrência de efeitos adversos, como queda, doença aguda ou desenvolvimento tardio de incapacidade no curso da fragilidade, Walston e Fried definiram e validaram um fenótipo de fragilidade. Tinham como objetivo padronizar um conceito, visando também protocolos de *screening*. Tal fenótipo estaria presente quando 3 ou mais medidas estivessem evidenciando perda de peso, diminuição da velocidade de marcha, baixos níveis de atividade física, sensação referida de fadiga e baixa força de preensão palmar. A perda de peso, entendida como não intencional, corresponderia àquela \geq a 4,5 kg ou \geq 5% do peso corporal no último ano. A diminuição da velocidade de marcha seria medida em segundos, usando-se a

distância de 4,5 m, ajustando-se para gênero e altura. O baixo nível de atividade física seria medido pelo dispêndio semanal de energia em Kcal (quilocalorias), baseando-se no auto-relato das atividades e exercícios físicos realizados: menor que 383 Kcal/semana para homens e menor que 270 Kcal/semana para mulheres. A fadiga auto-referida seria investigada utilizando-se questões da Escala de Depressão CES-D e a diminuição da força de preensão na mão seria medida com dinamômetro, naquela dominante e ajustada para gênero e índice de massa corporal. A prevalência deste fenótipo na população do Estudo de Saúde Cardiovascular (*Cardiovascular Health Study*) foi de 6,3%, pesquisada entre 4.735 indivíduos com 65 anos ou mais em 1989 e 1990, após se excluir pacientes com Doença de Parkinson, Acidente Vascular Encefálico e incapacidade cognitiva severa.

A via pela qual a fragilidade se instalaria seria influenciada por alterações subjacentes, como doenças e declínio na reserva e nas funções fisiológicas. A síndrome teria como sintomas fraqueza, fadiga, anorexia, subnutrição e perda de peso. Seus sinais seriam mudanças fisiológicas favorecendo risco aumentado, massas muscular e óssea diminuídas, anormalidades de marcha e equilíbrio e descondicionamento grave. Como consequência ocorreria aumento do risco de desfechos adversos, como queda, ferimentos, doenças agudas, hospitalizações, incapacidade, dependência, institucionalização e morte (WALSTON; FRIED, 1999).

A prevalência da síndrome de fragilidade fora percebida duas vezes maior entre mulheres. A prevalência identificada foi de 7,3 % em mulheres e 4,9% em homens (WALSTON; FRIED, 1999).

Uma variabilidade de gênero influenciando a sarcopenia foi explicada por algumas condições. O fato dos homens terem mais fibras musculares que mulheres, conferindo-lhes postergação da sarcopenia, levando a efeito protetor pela massa muscular residual e mantendo ainda força suficiente para desempenho funcional, concedia menor probabilidade de desenvolverem síndrome de fragilidade.

No aspecto neuroendócrino se observava diminuição do nível de testosterona livre com o envelhecimento, além do aumento do nível de globulinas captadoras de hormônios sexuais, o que diminuía ainda mais os níveis de testosterona livre. Estudos demonstravam a importância do papel da testosterona na manutenção da massa muscular com a idade, parecendo haver interrelação entre níveis de IGF 1 e de testosterona. O hormônio de crescimento e sua molécula mensageira mais

importante, a IGF-1, produzida no fígado, foram identificados como importantes componentes do desenvolvimento e manutenção da massa magra de modo adequado até a idade avançada. Também se sabia que homens eram mais sensíveis que mulheres aos efeitos de GH e IGF-1, o que os protegia mais contra a sarcopenia.

Estudos em humanos demonstraram haver aumento relacionado à idade no tempo necessário para suprimir a secreção de cortisol após um evento estressor. Níveis elevados de corticosteróides estiveram associados à diminuição da massa magra corporal. Desta forma, a elevação crônica de cortisol poderia levar à diminuição da massa muscular em idosos. O envelhecimento parecia estar associado à elevação dos níveis de cortisol e as mulheres pareciam ter mais alterações que os homens, tornando-as mais propensas a fragilidade.

Evidências interrelacionaram aspectos imunológicos e esteróides sexuais. Modificações relacionadas à idade no funcionamento do sistema imunológico resultariam em níveis elevados de citocinas catabólicas, tais como IL-6 e IL-1 β , influenciando tanto a massa muscular como a má regulação neuroendócrina. Sabia-se que haviam diferenças entre homens e mulheres na influência de seus hormônios esteróides sexuais na manifestação da resposta imune, permitindo que homens fossem mais protegidos contra a sarcopenia, uma vez que a testosterona reduziria a produção de IL-6 por monócitos bem como inibiria a produção de anticorpos anti-DNA.

Em outros aspectos, ambientais e comportamentais, níveis de atividade maiores entre homens provavelmente permitiriam que tivessem melhor manutenção de sua massa muscular, diminuindo, assim, o desenvolvimento da sarcopenia. A maior ingesta calórica e protéica entre homens preservaria os níveis de massa muscular necessários para impedir o desenvolvimento da mesma.

Embora a etiologia da sarcopenia permaneça indeterminada, diversos mecanismos têm sido propostos para explicá-la. Eles incluem: (1) declínio no número e na velocidade de condução de neurônios motores, especificamente as unidades motoras tipo II de diâmetro maior e de condução mais rápida; (2) alterações da fibra muscular, tais como mudanças do tipo de fibra, favorecendo fibras com atividade oxidativa mais lenta ou com denervação permanente, resultando em perda de contato entre o nervo e a fibra muscular; (3) acoplamento excitação-contração diminuído, que pode ser atribuído ao declínio do número de

receptores diidropiridínicos; (4) mutações como deleção de DNA mitocondrial subseqüentes ao dano oxidativo; (5) mudanças na ativação/proliferação de células satélites; (6) expressão gênica limitada; (7) função endócrina alterada e/ou responsividade tecidual ao estímulo hormonal prejudicada; (8) mudanças na resposta tecidual aos nutrientes e/ou desnutrição; (9) atividade física diminuída. A sarcopenia seria o resultado da agregação desses fatores, em proporções diversas, na dependência de características individuais (DREYER; VOLPI, 2005).

Um aspecto importante é a relação das doenças e dos tratamentos com a sarcopenia. Sabe-se que drogas que bloqueiam a atividade da enzima de conversão de angiotensinogênio parecem melhorar a força muscular. Muitas das drogas usadas para tratar insuficiência cardíaca podem aumentar a fragilidade, especialmente a furosemida, que pode aumentar a fraqueza, com desidratação, com aumento da fragilidade e da mortalidade. Pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com baixo VO_{2max} têm níveis elevados de citocinas. A hipóxia diminui tanto a função muscular como a cerebral. Os níveis de testosterona são baixos em pacientes com DPOC, contudo, sua reposição melhora a função e a força nesses pacientes. Também a anemia e o diabetes, relacionam-se com fragilidade. Diabéticos têm níveis elevados de citocinas, baixos níveis de testosterona e aterosclerose “acelerada” (MORLEY *et al.*, 2005).

Vários estudos estimam que a média de 5% da massa muscular é perdida por ano a partir da 4ª década de vida, acelerando-se após 65 anos (GREENLUND, 2003). Como Walston e Fried, Greenlund também afirma que a sarcopenia está associada à fadiga muscular aumentada e ocorre com o envelhecimento, podendo ser acelerada por inatividade, má nutrição e doenças crônicas. Estudos comprovam que ela acarreta prejuízo funcional, o que, por sua vez, aumenta a chance de necessidade de institucionalização. A sarcopenia está associada à osteoporose, prejudica os mecanismos de termorregulação e leva à intolerância à glicose (KAMEL, 2003). Do ponto de vista metabólico, o declínio da taxa metabólica de repouso relativa à idade, levando à fraqueza muscular, à fadigabilidade e à perda de resistência, conduziria à redução da atividade física e a menor gasto energético. Isto teria como conseqüência o acúmulo de gordura visceral e corporal e a redução da sensibilidade à insulina, representando um risco maior para diabetes tipo II (GREENLUND, 2003). Tem havido evidências de que a resistência muscular à insulina e o metabolismo corporal total em idosos possam ser fatores contribuintes

importantes para a sarcopenia. Quando glicose é ingerida com uma refeição habitual, o aumento subsequente da concentração de insulina tem efeito negativo na síntese protéica muscular somente em idosos, significando que a habilidade muscular de responder ao estímulo da insulina circulante, aumentando a síntese protéica muscular, está prejudicada no envelhecimento normal (VOLPI *et al.*, 2004).

O índice de massa muscular ajuda a classificar a sarcopenia. A sarcopenia classe I é considerada quando se encontra de um a dois desvios padrões abaixo dos valores desse índice para adultos jovens de uma determinada população. A de classe II é diagnosticada quando se notam desvios padrões além de dois. Esta condição é caracterizada por perda funcional mais evidente, com aumento do risco de fraturas devido à fragilidade, prejuízo funcional e incapacidade física em idosos (CHAPUT *et al.*, 2007).

Isto posto, reconhecendo-se o prejuízo funcional decorrente da sarcopenia, cabe dizer que este fenômeno pode ser observado como uma conseqüência de ciclos viciosos que favorecem o declínio da síntese protéica. Um deles seria aquele entre sarcopenia e imobilização: sarcopenia→prejuízo neuromuscular→quedas e fraturas→imobilização→sarcopenia; outro seria entre sarcopenia e má nutrição: sarcopenia→ imobilização→ declínio de manobras para nutrição→ má nutrição→prejuízo da síntese protéica→sarcopenia; o terceiro seria entre sarcopenia e declínio da reserva protéica corporal: sarcopenia→declínio da reserva protéica corporal→diminuição da capacidade para se atingir uma demanda extra de síntese protéica, associada a doenças ou outros agravos→sarcopenia (MÜHLBERG; SIEBER, 2004).

Os músculos esqueléticos são compostos por centenas de milhares de células alongadas, multinucleadas, denominadas fibras. Cada fibra contém feixes de miofibrilas, sendo um arranjo linear de sarcômeros. O número de fibras é determinado ao nascer e muda pouco ao longo da vida, exceto em casos de trauma ou doença. Por sua vez, o número de miofibrilas e, em conseqüência disto, a área seccional transversa da fibra, pode mudar importantemente, aumentando com o crescimento normal ou pela hipertrofia gerada pelo treinamento de força ou diminuindo com a atrofia associada à imobilização, doença ou com o avançar da idade.

No sarcômero, que é a unidade contrátil primária, acontece a geração de força, conseqüência das interações estruturais e químicas entre os filamentos de

actina e miosina, mediados pelas proteínas troponina e miosina. A qualidade da ligação, fraca ou forte, entre os filamentos é que influencia o efeito sobre a força. Assim, mudanças químicas ou estruturais relacionadas à idade, que afetem a transição de ligações de fracas para fortes, são potenciais contribuintes para sarcopenia. Observou-se que mudanças estruturais na miosina são associadas ao declínio de força relativo ao envelhecimento; elas seriam atribuídas a mudanças na miosina e actina, provavelmente relacionadas ao estresse oxidativo (ZHONG, 2007).

O quadro 1 discrimina os tipos de fibras musculares, qual cadeia de miosina predomina e suas características funcionais.

Tipo	Cadeia de miosina	Características
Fibras tipo I	Predomínio de miosina de cadeia pesada 1	Fibras de contração lenta, resistentes à fadiga; com maior capacidade oxidativa, maior conteúdo mitocondrial e maior densidade capilar.
Fibras tipo IIa	Predomínio de miosina de cadeia pesada 2a	Fibras de contração rápida capacidade glicolítica e oxidativa intermediárias e mais resistentes à fadiga.
Fibras tipo IIb e tipo Iic	Predomínio de miosina de cadeia pesada 2 x	Fibras de contração rápida com alta capacidade glicolítica.

Quadro 1. Tipos de fibras musculares e suas características.

As alterações anatômicas no músculo, na medida em que se envelhece, são as seguintes: diminuição na massa muscular e de sua área transversa; infiltração de gordura e tecido conectivo; diminuição no tamanho das fibras tipo II sem modificação no tamanho das fibras tipo I; diminuição no número de fibras tipo II; diminuição do número de fibras tipo I; acúmulo de núcleos internos, fibras anelares e fibras espinhosas; desarranjo dos miofilamentos e linhas Z; proliferação do retículo sarcoplasmático e do sistema T-tubular; acúmulo de estruturas de lipofuccina e nemalina em forma de bastões e diminuição do número de unidades motoras (KAMEL, 2003). A força muscular tem um pico entre a segunda e terceira décadas de vida e se mantém até cerca de 45 a 50 anos em homens, caindo a partir desta

idade, numa taxa entre 12 e 15% por década até os 80 anos (KAMEL, 2003). A massa muscular diminui aproximadamente 3 a 8% por década após os 30 anos e este ritmo de declínio é maior depois dos 60 anos (VOLPI et al., 2004)

Estudos demonstram que níveis de RNAm de miosina de cadeia pesada 2a e 2x diminuem com a idade. Por isso ocorre perda muscular seletivamente maior de fibras de contração rápida do tipo II, que são capazes de produzir potência quatro vezes mais que as do tipo I. O decréscimo do número de fibras tipo II com o envelhecimento, especialmente tipo II B, seria possivelmente causado por diminuição de neurônios motores e de sua função, perda de hormônios miotrópicos e baixos níveis de atividade física (WALSTON; FRIED, 1999). A síntese de miosina de cadeia pesada foi correlacionada com força muscular, IGF-1 circulante e DHEAs em homens e mulheres, e T livre em homens. Observou-se que a diminuição na síntese desta miosina levou à redução da capacidade de remodelagem desta proteína contrátil muscular, o que provavelmente contribuiu para diminuição da massa muscular e da função contrátil em idosos (KAMEL, 2003).

O eixo GH/IGF-1 é um importante regulador da massa muscular. Estudos evidenciam a presença de receptores de GH nas membranas, no citoplasma, no núcleo, no aparelho de Golgi e no retículo endoplasmático das células sugerindo que receptores de IGF estejam envolvidos nas funções regulatórias celulares, incluindo diferenciação, fosforilação e expressão gênica (URSO *et al.*, 2005). Sabe-se que existem formas locais e sistêmicas (produzidas no fígado) de expressão de IGF-1 e com diferentes funções. No músculo já se conhece pelo menos dois tipos de IGF-1: um deles se expressa em resposta à atividade física, denominado MGF/fator de crescimento mecânico; o outro, semelhante ao IGF-1 sistêmico, denominado IGF-1Ea, é um fornecedor de IGF-1 maduro para acelerar a síntese protéica. MGF tem a função de aumentar o número de células musculares satélites. Sabe-se que a capacidade de produzir MGF declina com o envelhecimento, em concordância com o declínio do GH circulante (GOLDSPINK, 2004).

O dano causado pela contração muscular combinado com a incapacidade de desenvolver um “reparo” do tecido é provavelmente a chave da atrofia relacionada à idade. Já se sabe que as células musculares satélites têm esta função de “reparo”, fornecendo núcleos extras para o crescimento muscular. Num tecido saudável de um adulto normal estas células são quiescentes e usualmente são detectadas entre a membrana plasmática e a lâmina basal. Quando ativadas iniciam a expressão de

fatores miogênicos. Seu controle de atividade é feito por um fator regulatório negativo, denominado miostatina. Sua ação básica parece ser a supressão da diferenciação e da proliferação de mioblastos, porém, seu efeito regulatório ainda não está completamente compreendido, parecendo envolver interações com GH e/ou metabolismo de glucocorticóides (SOLOMON; BOULOUX, 2006). Segundo Liu (apud GOLDSPINK, 2004) parece haver uma relação inversa entre GH e miostatina. Assim, terapêuticas para perda muscular que pretendam diminuir níveis de miostatina podem ser, teoricamente, uma boa estratégia. Contudo, experimentos com animais demonstram perda da capacidade oxidativa bem como prejuízo da função respiratória e cardiovascular, com o emprego deste hormônio, de acordo com Arthur e Arnold *et al.* (apud GOLDSPINK, 2004).

As alterações relacionadas à idade sobre a musculatura esquelética e sua função são, portanto, provavelmente mediadas por mudanças neurais e/ou mudanças intrínsecas às fibras musculares (LYNCH, 2004b).

A musculatura é a reserva protéica do organismo, daí a importância em se mantê-la. O progressivo desgaste muscular no quadril, tornozelos e joelhos contribui para aumento do risco de quedas e fraturas; ao se buscar manter a força muscular, parece ocorrer manutenção da mineralização óssea adequada, que, por sua vez, também diminui o risco de fraturas (YARASHESKI, 2003).

Diversos aspectos estão envolvidos na explicação do processo de sarcopenia. É sabido que existe determinado impacto das alterações vasculares por deficiência de suprimento de oxigênio sobre o tecido muscular. Na vigência de baixo débito cardíaco (isquemia miocárdica, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, doenças valvares cardíacas, etc.), bem como insuficiência vascular, ocorre redução da oferta de oxigênio à musculatura periférica. Contudo, sua relação com a síntese protéica e função mitocondrial ainda precisa ser definida (GREENLUND, 2003), uma vez que ela não ocorre de forma homogênea em todos os músculos, desenvolvendo-se mais naqueles tecidos nos quais os processos oxidativos são maiores, embora não seja notada no coração (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

A progressiva perda de neurônios motores, de inervação e estimulação muscular, indubitavelmente representa importante papel na disfunção e atrofia musculares relacionada à idade (GREENLUND, 2003).

Os mecanismos envolvidos, envolvendo o *turnover* protéico, relacionam-se à redução da síntese protéica, à disfunção mitocondrial, à dinâmica nutricional e ao desequilíbrio hormonal.

Cabe destacar que embora os estudos iniciais com pequeno número de idosos sugerissem que o envelhecimento estivesse associado à redução da síntese protéica muscular basal, que seria responsável pela redução da massa muscular, estudos obtidos de uma coorte maior de idosos não confirmam estes relatos. Concluem que as diferenças no *turnover* muscular protéico basal entre homens idosos e jovens não podem explicar a perda muscular com o envelhecimento (VOLPI *et al.*, 2004).

Para manutenção e reparo da massa muscular é importante que a decomposição protéica não exceda sua síntese. Proteínas novas garantem não apenas a massa muscular, mas também a sua qualidade. Com o envelhecimento, parece haver diminuição da síntese, por redução da abundância de RNAm para translação da proteína, mantendo-se o ritmo de decomposição normal ou diminuído. Talvez possa ser esta uma importante causa no desequilíbrio protéico que leva à perda da massa muscular e da sua qualidade com o envelhecimento, uma vez que sabe-se que a força muscular é, ao menos parcialmente, determinada pela habilidade do músculo em produzir as proteínas necessárias.

Suspeita-se que a diminuição do número de mitocôndrias nas células, ou na sua atividade, seja responsável pela fadigabilidade, diminuição da capacidade de resistência e possivelmente perda de força.

A regulação da ingesta alimentar é um processo complexo, envolvendo tanto mecanismos centrais como periféricos. Já se sabe que fatores clássicos como alterações na percepção de sabor e odor, elevação do nível de citocinas inflamatórias por estados patológicos associados, depressão, medicamentos e condições clínicas crônicas a influenciam. Acrescenta-se a esses fatores o fato de que idosos frequentemente experimentam saciação precoce do apetite, em parte devido à diminuição do relaxamento do fundo gástrico, provavelmente por diminuição da produção de óxido nítrico nesta região, segundo Morley *et al.* (apud GREENLUND, 2003). Além disso, de acordo com Silver *et al.*, MacIntosh *et al.* e Morley *et al.* (apud GREENLUND, 2003), idosos secretam altos níveis de colescistoquinina quando comparados a jovens, que tem provavelmente grande efeito de saciação. Morley cita que, ao menos em homens idosos, uma vez que eles

têm maior quantidade de adiposidade, existem evidências de que eles secretem mais leptina, acarretando importante diminuição da ingestão de alimentos.

O metabolismo protéico é influenciado por diversos hormônios, principalmente: testosterona, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento relacionado à insulina-1 (IGF-1) e deidroepiandrosterona (DHEA). A testosterona, em sua fração livre, diminui com a idade coincidindo com a diminuição de massa magra muscular e com perda de força. Os níveis circulantes de GH e IGF-1, seu mediador periférico, diminuem com a idade. A deficiência hormonal leva à perda de massa muscular e aumento de massa adiposa. Ocorre declínio natural com a idade nos níveis de DHEA e DHEAs, especialmente após 80 anos.

Nos últimos anos, como citado, tem sido descrita uma conexão entre processos inflamatórios, ativação de NF- κ B e degradação protéica. A perda protéica secundária a ativação do TNF- α é fruto do estresse oxidativo e da ativação de NF- κ B. O envolvimento do fator de transcrição de NF- κ B na atrofia muscular foi observado na musculatura imobilizada de modelos animais jovens e velhos, possivelmente também estimulada pelo estresse oxidativo. Existem diferenças marcantes no padrão de ativação do NF- κ B de acordo com a idade. Nas fases iniciais de imobilização parece haver uma determinada via de ativação do NF- κ B, o que foi observado de modo semelhante em modelos animais jovens e velhos. Contudo, nas fases finais de imobilização, uma via específica é mais predominantemente notada em músculos de animais mais velhos do que nos jovens. A ativação de NF- κ B também foi observada em músculos submetidos a exercício agudo e intenso, podendo provocar dano muscular e degradação protéica. Estudos em humanos sugerem que possivelmente a elevação dos níveis de glutathione provoque uma regulação negativa da atividade de NF- κ B; desta forma, a atividade física regular pode reduzir a atividade inflamatória observada com o envelhecimento. O uso de inibidores da via de ativação do NF- κ B pode fornecer, assim, efeitos benéficos ao dano muscular tanto na atrofia por desuso como no exercício intenso (BAR-SHAI *et al.*, 2005). Futuros avanços na biologia molecular e celular poderão fornecer um arsenal terapêutico poderoso para uso em humanos, objetivando regulação de processos celulares, especialmente quando falharem outras abordagens (BAR-SHAI *et al.*, 2007).

5.2. Intervenções

Ao se compreender a dinâmica da síndrome da fragilidade e do estado de sarcopenia à ela associada a abordagem das mesmas será facilitada. Não existe consenso a partir de qual ponto a sarcopenia deixa de ser fisiológica, passando a ser patológica; a prevalência naqueles acima de 80 anos chega a 50%. A presença desse valor de perda muscular está associada com aumento de três a quatro vezes na probabilidade de incapacidade em idosos, independente de sua idade, sexo, obesidade, etnia, estado socioeconômico, morbidades crônicas e hábitos de saúde (KAMEL, 2003). Estima-se que 14% das pessoas entre 65 e 75 anos necessitem de assistência nas atividades de vida diária, aumentando para 45% naquelas acima de 85 anos (DREYER; VOLPI, 2005). O exercício físico é um estímulo eficaz e potente de restringir a incapacidade. Os mecanismos celulares responsáveis pelas adaptações induzidas pelo exercício, bem como o papel da nutrição e reposição hormonal em revertê-la, ainda necessitam investigação futura (YARASHESKI, 2003). Três frentes de abordagens, buscando prevenção e reversão parcial, podem, portanto, ser consideradas. Embora o foco deste trabalho seja a abordagem medicamentosa, torna-se importante a descrição dos achados referentes à atividade física e nutrição, uma vez que essas abordagens se complementam e em alguns pontos se interrelacionam. Está estabelecido que para idosos frágeis há necessidade de mais estudos sobre os efeitos da nutrição e exercícios físicos e sobre eficácia de intervenções farmacêuticas no metabolismo protéico (MORAIS *et al.*, 2006).

5.2.1. Exercício

Os *trials* sobre exercício têm fornecido alguns dos dados mais promissores, tanto para a prevenção quanto para o tratamento da perda muscular. Sabe-se que a atividade física aeróbica regular tende a aumentar a atividade enzimática mitocondrial. Com o treinamento físico parece haver uma modificação do metabolismo protéico, no qual a síntese supera a decomposição até determinado limite, a partir do qual retorna a níveis mais baixos. Contudo, ocorre ganho em massa muscular, uma vez que o treinamento leva ao acúmulo protéico (YARASHESKI, 2003). Diversos estudos demonstram que idosos são “treináveis” com muitos benefícios para sua saúde (GREENLUND, 2003). O metabolismo

protéico muscular regulado por citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (fator alfa de necrose tumoral) e miostatina (fator 8 de crescimento e diferenciação), pode ser alterado por exercícios progressivos de resistência que irão proporcionar redução de TNF- α e conseqüente aumento da síntese protéica em idosos frágeis (YARASHESKI, 2003).

Existem comprovações de que os exercícios musculares aumentam os níveis de prostaglandinas (PGE2 e PGF2 α), que, por sua vez, estão envolvidas na síntese protéica. Demonstrou-se que ibuprofeno e acetaminofeno, por efeito antiinflamatório, ao bloquear a elevação de prostaglandinas suprimem a resposta metabólica protéica proporcionada pelo exercício. Este dado sugere que ao se tratar a dor muscular, resultante do exercício, pode-se perder o desejado aumento da síntese protéica fornecido pela atividade física desenvolvida (EVANS, 2004).

Dados preliminares (VOLPI *et al.*, 2004) demonstram que exercícios aeróbicos (40% da VO_{2max}) podem também aumentar a síntese protéica em idosos independentes e saudáveis. Apesar de se saber da eficácia no aumento da massa muscular, da força e da função musculares, o treinamento de exercícios de resistência pode ser uma intervenção difícil de ser proposta para idosos vivendo na comunidade, uma vez que se requer equipamento específico e supervisão para sua prática. Além disso, pode não ser indicado em condições freqüentes em idosos, como hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, etc., ou mesmo não ser uma atividade atrativa para idosos (VOLPI *et al.*, 2004). Por outro lado, grande parte dos estudos demonstra que os exercícios de resistência em idosos deveriam ser de alta intensidade para produzir melhora substancial na força (BORST, 2004).

5.2.2. Nutrição

Sabe-se que idosos parecem ter maior necessidade de proteínas, comparados aos jovens. A causa disto não é bem entendida. Alguns estudos sugerem que a taxa de síntese de proteína é reduzida em idosos; outros estudos divergem. Existem evidências de que a maior oferta pós-prandial de aminoácidos leve à elevação da síntese de proteínas no músculo, maior em jovens do que em idosos; além disso, em idosos, ocorre maior extração de aminoácidos essenciais na primeira passagem pelo fígado, potencialmente diminuindo a oferta para a síntese

muscular. A intolerância à glicose pode desempenhar importante papel na diminuição do aumento pós-prandial da síntese protéica em idosos (EVANS, 2004). Uma dieta pobre em proteínas e/ou energia resultará em balanço nitrogenado negativo, que levará à perda de massa muscular magra, que, na dependência de sua taxa e magnitude, pode ameaçar funções orgânicas, tais como força muscular e função imunológica. Em idosos existem evidências, verificadas através de estudos de balanço nitrogenado, de que uma ingesta protéica maior possa ser necessária para manutenção da homeostase de nitrogênio.

Cerca de 18% dos idosos têm diabetes e 20% têm tolerância à glicose prejudicada; o metabolismo protéico total altera-se no diabetes tipo II na meia idade. A forma como o envelhecimento e o diabetes interagem para afetar o metabolismo protéico e o estado nutricional de idosos diabéticos ainda está para ser determinada. Assim, a combinação dos efeitos da resistência insulínica com idade e do diabetes podem impor maiores necessidades protéicas para manter a homeostase nitrogenada em pacientes idosos. O aumento da oferta dietética de aminoácidos leva a equilíbrio nitrogenado positivo, mesmo na presença de massa muscular diminuída com a idade, que ocorre de modo paralelo ao declínio dos níveis habituais de exercícios de resistência. Há que se ponderar, porém, a cerca dos efeitos negativos do aumento da carga protéica para os rins (deve ser diminuída na insuficiência renal crônica instalada ou incipiente) e massa óssea (aumentos na ingesta protéica estão associados a aumento da excreção urinária de cálcio) (MORAIS *et al.*, 2006).

A ingesta protéica inadequada por um período prolongado resulta em diminuição da taxa de *turnover* protéico corporal total e em perda acelerada de massa muscular em idosos.

Recomenda-se para idosos o aumento da ingestão de proteínas de alta qualidade, como ovos, carne sem gordura, peixe e caseína. Sabe-se que em períodos de diminuição da ingestão calórica e perda de peso, a resposta em idosos, diferentemente da de jovens, não é através de aumento do apetite. Ocorre assim involuntária perda de peso. Complementando, evidências indicam, por sua vez, que a suplementação protéico-calórica em idosos muito velhos não leva a aumento da ingestão calórica e ao ganho de peso.

Evidenciou-se que exercícios de resistência progressivos levam à diminuição da excreção de nitrogênio e assim diminuem as necessidades protéicas dietéticas.

Existem evidências de que o aumento da ingestão protéica, quando associada a treinamentos com exercícios de resistência de alta intensidade, proporcione a hipertrofia muscular, tendendo a manter independência e estado funcional no idoso (EVANS, 2004).

Muitas vezes (em idosos) o uso da suplementação protéica passa a ser, na verdade, a própria refeição. É também possível que a capacidade de utilização de aminoácidos da dieta, pelo anabolismo muscular, esteja reduzida em idosos, necessitando-se de maior aporte de aminoácidos nitrogenados para a manutenção do equilíbrio protéico muscular e massa muscular. Diversos estudos têm relatado que a hiperinsulinemia pode aumentar a síntese protéica, especialmente quando a oferta de aminoácidos está aumentada. Apesar da insulina ser um estímulo anabólico potente para as proteínas musculares, tal propriedade é deficiente em idosos, uma vez que ocorre resistência à ação anabólica da mesma. Assim, se recomenda eliminar fontes energéticas como carboidratos e aminoácidos não essenciais da dieta, como estratégia interessante em idosos, uma vez que sua presença não estimula a síntese protéica. Em especial, a leucina pode maximizar o efeito anabólico. Assim, mesmo que pacientes façam substituição da alimentação regular por suplementos nutricionais, ela poderá ser benéfica, caso seja isocalórica. Serão necessários estudos de longo prazo para se que se determine a eficácia dessas estratégias e sua custo-efetividade na redução da perda muscular em idosos (FUJITA; VOLPI, 2006).

Na verdade, são os aminoácidos essenciais (aqueles não produzidos pelo organismo) da alimentação os responsáveis, em adultos jovens, como em idosos, pelo estímulo da síntese protéica. Tentativas, contudo, de aumento da massa muscular, força e síntese protéica com suplementos e complementos alimentares mostraram-se ineficazes. Primeiro porque a presença de carboidrato no suplemento nutricional compromete, como explicado, a resposta anabólica das proteínas musculares. Segundo, seu uso pode transformá-los em substitutos dietéticos e, se não forem isocalóricos, irão alterar a ingestão energética diária total. Fornecer suplementos nutricionais somente de aminoácidos ou proteínas pode ser benéfico na promoção do crescimento muscular, mas investigações futuras se fazem necessárias (VOLPI *et al.*, 2004). Aminoácidos essenciais oferecidos por via parenteral estimulam mais a síntese protéica, sendo energeticamente mais eficazes

do que o aporte via oral através de soluções, mas não têm cunho prático (PADDON-JONES *et al.*, 2006).

A administração de aminoácidos essenciais (especialmente leucina) em jovens estimula a síntese protéica, o que não acontece com os aminoácidos não essenciais (sintetizados pelo organismo), mesmo em altas doses, já que sua ausência no *pool* intracelular regula negativamente a síntese protéica por inibir etapas na translação. O efeito em idosos parece ser semelhante. Nesta população notou-se, em alguns estudos, que a extração protéica proveniente de uma oferta por via oral é eficaz, porém ela é mais utilizada pelas vísceras. De modo geral, os dados indicam que apesar de algumas mudanças no processamento dos aminoácidos alimentares no leito visceral, a resposta geral das proteínas musculares ao estímulo dietético dos aminoácidos não está significativamente alterada pelo envelhecimento (DREYER; VOLPI, 2005). Ainda são necessários estudos adicionais para determinar a necessidade dietética em diferentes faixas etárias entre idosos.

Os níveis de vitamina D declinam com o envelhecimento. Existe associação entre seus baixos níveis, deterioração e quedas. A reposição da vitamina D aumenta a força e a função musculares em pessoas como níveis diminuídos, mas não naquelas com níveis normais (MORLEY *et al.*, 2005).

O estresse oxidativo tem sido citado como um dos mecanismos centrais na patogênese da sarcopenia. Com o envelhecimento ocorre aumento do dano oxidativo no DNA, nas proteínas e nos lípidos da musculatura esquelética. As mitocôndrias são as maiores fontes de espécies reativas de oxigênio, que disparam a expressão de citocinas inflamatórias: interleucina (IL)-1 β , TNF- α e IL-6, no músculo esquelético, e o DNA mitocondrial pode ser especialmente suscetível ao dano oxidativo. Alterações e mutações no DNA aumentam na musculatura humana com o envelhecimento. O acúmulo de danos ao DNA mitocondrial e nuclear talvez seja o que leva ao comprometimento funcional e à conseqüente perda de miócitos. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que carotenóides ou alimentos ricos em carotenóides sejam protetores contra o declínio da força muscular e da incapacidade para marcha em idosos vivendo na comunidade. Trabalhos posteriores serão necessários para averiguar o papel dos carotenóides na atividade elétrica neuronal e sua relação com alterações na marcha; além disso, caberá estabelecer sua relação com outros antioxidantes da dieta, como alfa-tocoferol, ascorbato, selênio e polifenóis (SEMBA *et al.*, 2007).

Observou-se em estudo recente que o número de “porções dietéticas recomendadas” de micronutrientes e proteínas, em idosos brancos saudáveis, femininos e masculinos, foi menor em indivíduos sarcopênicos do que naqueles não-sarcopênicos. Os resultados sugerem que a ingesta protéica maior, e em grau menor, associada à ingesta adequada de antioxidantes estão associadas à menor perda de massa muscular. Estudos prospectivos serão necessários para determinar a menor quantidade de proteínas necessária para impedir a sarcopenia classe I e para examinar a utilidade de ingestão de antioxidantes no combate à perda de massa muscular esquelética no envelhecimento (CHAPUT *et al.*, 2007).

5.3.3. Reposição Hormonal e outras drogas

Ao se pensar em medicamentos para sarcopenia deve-se buscar substâncias, com ação neural e/ou na fibra muscular. Drogas com características neurotróficas poderiam promover a sobrevivência ou recuperação neuronal. Drogas com efeitos anabólicos poderiam manter ou aumentar o tamanho da fibra muscular existente e promover processos de reparo muscular após danos à ela. Assim, buscam-se drogas que levem à hipertrofia muscular ou que inibam sua atrofia, interferindo em vias enzimático/hormonais (LYNCH, 2004b). O efeito dos hormônios e sua reposição na reversão da sarcopenia não são claros em função de achados contraditórios, mas é uma área que está sendo investigada (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

O termo “sincrinologia” foi escolhido por Valenti querendo conceituar um estado de homeostase humoral no qual a relação entre diversos hormônios e a sua ação sobre determinado alvo são mantidos na dependência das diferentes demandas metabólicas, num determinado momento. A sarcopenia pode assim ser vista como conseqüência direta do rompimento do equilíbrio de hormônios esteróides sobre a musculatura. Esta hipótese tem em si os conceitos da Medicina Chinesa, relativos às forças Yin e Yang, que afirma que tudo na natureza resulta de seu movimento antagônico. A sarcopenia seria o epifenômeno do rompimento do equilíbrio entre as vertentes anabólicas e catabólicas. Assim a atividade anabólica protéica faz sentido para o organismo nos primeiros períodos da vida, quando sua síntese é justificada pelas necessidades do crescimento; sendo o organismo mortal, nas últimas décadas da vida o catabolismo seria preponderante.

Para se chegar a este conceito o autor analisou os dados do Estudo Chianti, conduzido na área geográfica de Chianti (Toscana, Itália) que avaliou os fatores que afetavam a mobilidade no final da vida de 1.500 pessoas. Entre idosos o foco foi a sarcopenia. A análise dos dados demonstrou que estatisticamente poder-se-ia fazer uma relação entre esta condição e hormônios esteróides (DHEAs, T, cortisol) somente quando eles fossem analisados em conjunto. Ou seja, o efeito biológico destes hormônios na musculatura deveria ser considerado de modo global, uma vez que a homeostase é fruto do equilíbrio adequado entre os diferentes hormônios que exercem efeitos anabólicos e catabólicos. Tal hipótese, tendo em vista a manutenção da qualidade de vida para o ser humano que tem vivido mais, coloca a reposição hormonal como uma estratégia útil para retardar o desequilíbrio de esteróides (VALENTI, 2007).

5.3.3.1. Estrógeno

As informações decorrentes de literatura têm apresentado dados conflitantes a respeito da influência da terapia de reposição hormonal com estrógeno sobre a massa muscular e sua função; a questão de metodologia adequada para a investigação tem sido motivo para questionamento dos dados, esbarrando especialmente nas questões de definição de sarcopenia e sua mensuração (KENNY *et al.*, 2003). A reposição de estrógeno não se mostrou com efeito positivo sobre a massa muscular (GREENLUND, 2003) e em doses usuais pode inclusive acelerar a perda muscular (KENNY *et al.*, 2005). O efeito de doses ultrabaixas de reposição de hormônios femininos parece não provocar, contudo, alterações positivas nem negativas na massa muscular esquelética nem nas medidas de desempenho físico. Estudos subseqüentes, com baixas doses de hormônios para determinar seu efeito na musculatura esquelética (KENNY *et al.*, 2005) serão necessários.

A sarcopenia é tão comum em mulheres não obesas em terapia de reposição hormonal com estrógeno como naquelas que não estão usando, sugerindo que esta reposição não protege contra a perda muscular no envelhecimento (KENNY *et al.*, 2003). Nota-se que a menopausa não acelera o ritmo de perda muscular, o que indica que o estradiol não influencia muito o desenvolvimento da sarcopenia (VOLPI *et al.*, 2004). Estudo pequeno, com mulheres, em pós-menopausa, entre 55 e 65 anos, com objetivo de saber se a terapia de reposição hormonal feminina traria benefício adicional sobre a massa livre de gordura e sobre a massa gordurosa, em

mulheres fisicamente ativas, não se demonstrou positivo neste aspecto. Sugeriu-se estudo mais amplo para se confirmar estes dados (AUBERTIN-LEHEUDRE *et al.*, 2005). Vale lembrar que o grande estudo “Women’s Health Initiative” recomendou prudência na terapia de reposição hormonal feminina (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

5.3.3.2. Testosterona

Sabe-se que a secreção de testosterona obedece a ritmos pulsáteis, circadianos e circanuais. Assim, uma reposição nestes moldes não parece prática. Opta-se por elevar os níveis da mesma a padrões basais. O hormônio atua em diversas funções orgânicas. Sabe-se que a função sexual parece responder a elevação a limiares baixos, próximos a 300 ng/dl. Estudos conduzidos até o ano 2000 não indicavam os níveis necessários para normalizar a densidade mineral óssea e massa muscular, especialmente entre homens idosos, bem como seus efeitos adversos na próstata, perfil lipídico e no risco cardiovascular nesta população. Sabia-se que T induzia hipertrofia muscular, mas não se sabia se melhorava sua função. Sabia-se também que ela aumentava a força muscular, mas outras funções também importantes com potência, fadiga e capacidade de realizar tarefas específicas, altamente relevantes em idosos sarcopênicos, estavam sem resposta. Existiam dúvidas na época se o aumento da massa muscular melhoraria sua função (BHASIN, 2000).

Os efeitos da testosterona no músculo são de aumento do tamanho das fibras musculares tipo I e tipo II; aumento da síntese muscular; aumento dos precursores de células satélites e inibição dos precursores de adipócitos (MORLEY *et al.*, 2005).

A reposição de testosterona teria, assim, um perfil farmacológico interessante, atuando sobre a musculatura. Ela tem efeito anabólico na musculatura apendicular esquelética em homens, mas não em mulheres. Além disso, não existem estudos de reposição de testosterona para recuperação de sarcopenia ou função muscular em mulheres idosas (KENNY *et al.*, 2003), grupo para o qual se requer avaliação mais aprofundada. Sabe-se que a terapia de reposição hormonal de estrógeno aumenta a globulina ligadora de hormônios esteróides livres, desta forma diminuindo os níveis de testosterona livre, o que, em vez de aumentar a massa muscular em mulheres, pode realmente diminuí-la, por reduzir os níveis de testosterona livre (VOLPI *et al.*, 2004).

Não foram também testados os benefícios da reposição de T sobre outros desfechos importantes, como redução de quedas; aumento da independência para atividades de vida diária; diminuição de institucionalização; redução do risco de fratura. A reposição hormonal parece aumentar a massa e a força muscular. Traz, porém, benefícios e prejuízos. Desconhecem-se os riscos de terapia de longo prazo e seu uso em níveis suprafisiológicos numa população sem hipogonadismo é fator de estudo. Seus efeitos colaterais importantes já são conhecidos, como morte súbita de origem cardíaca, hematócrito elevado, aumento de PSA e piora do perfil lipídico. Porém não se sabe se tais efeitos são dose-dependentes, bem como se desconhece a menor dose necessária para se atingir benefícios sobre a musculatura em idosos, especialmente os frágeis e com doenças crônicas (BHASIN, 2003). Os efeitos sobre o perfil lipídico (BHASIN, 2003) não são significativos; e os efeitos sobre a próstata, embora não pareçam ser impeditivos do emprego da testosterona, requerem estudos em longo prazo.

Em relação ao câncer de próstata, que tem uma progressão lenta, mantêm-se preocupações a respeito da aceleração do mesmo com a reposição de T (BORST, 2004). Existe uma aceitação geral de que a T não provoca diretamente nem hipertrofia prostática benigna nem câncer de próstata. Muitos idosos, falecidos por outras causas, demonstram em suas próstatas focos microscópicos de câncer. Como este câncer é responsivo a andrógenos, existe a preocupação de que tais focos possam ser exacerbados pela administração de T. A suplementação com T, portanto, requer monitorização mais freqüente dos níveis de PSA, o que levará a mais biópsias e ao maior diagnóstico de cânceres em estágios subclínicos. Estabeleceu-se que para detectar o aumento de 30% nas taxas de incidência do câncer de próstata, de 6.000 a 8.000 indivíduos precisarão ser randomizados e tratados ou com placebo ou T por 5 a 7 anos (BHASIN, 2003).

Persistem dúvidas a cerca da linearidade da curva de dose resposta ou se existem duas curvas de dose resposta de testosterona: uma acontecendo em níveis de resposta (em limite inferior) e outra em níveis suprafisiológicos. Questiona-se sobre a atenuação da resposta a T em estados sarcopênicos, tais como envelhecimento ou doença crônica; bem como se novas formulações farmacológicas ou diferentes usos da testosterona podem ser úteis (BHASIN, 2000). Um estudo demonstrou que a terapia oral com testosterona aumentou a massa a muscular e diminuiu a massa gorda em idosos, com mínimos efeitos colaterais. Não existem

estudos de longo prazo relativos ao risco cardiovascular. Se o benefício for sustentado, esta pode ser uma opção para a prevenção e tratamento de sarcopenia (WITTERT *et al.*, 2003). São também necessários mais estudos acerca da relação entre risco e benefício (GREENLUND, 2003).

Os efeitos da T em músculos são dependentes da dose e da concentração. A testosterona induz hipertrofia muscular por promover miogênese, provavelmente através do estímulo do número de células satélites e inibindo a adipogênese. Os mecanismos através dos quais a T estimula a miogênese são bastante desconhecidos e são de importância fundamental para a descoberta de novas drogas (BHASIN, 2003).

Asthana *et al.* (2004 apud OTTENBACHER, 2006) procederam a duas revisões recentes a respeito da reposição androgênica. Uma delas demonstrou ganhos musculares em massa magra, com diminuição de massa de gordura, mas com mudanças inconsistentes na força muscular. O outro estudo concluiu que os efeitos da testosterona na força e na função foram confusos. Uma metanálise (OTTENBACHER, 2006) com investigações realizadas a este respeito, até então, se mostrou inconclusiva por que muitos dos estudos utilizados tinham baixo poder estatístico. Onze *trials* randomizados sugeriram aumento moderado na força muscular, mas um dos estudos, dadas suas características metodológicas, influenciou a média dos efeitos. Não se fechou o assunto, recomendando-se mais estudos clínicos com metodologia que contemple método de administração, duração, ajustes individuais de dosagem e conflito de informações.

Outro estudo com homens HIV - positivos experimentando perda muscular e fraqueza, evidenciou a regulação gênica positiva com o uso de T influenciando a massa magra e a miogênese na musculatura esquelética. Grupos idênticos de genes são regulados nestes pacientes com a T e naqueles que desenvolvem sarcopenia associada à idade. Esta informação evidencia nova compreensão sobre os mecanismos de ação da T e tem implicações tanto para o desenvolvimento de biomarcadores quanto para as terapias anabólicas da sarcopenia (MONTANO *et al.*, 2007).

Desta forma, estudos de longo prazo numa população idosa homogênea com níveis baixos de testosterona são necessários para responder adequadamente sobre o efeito da reposição de testosterona sobre a massa, a força e a função musculares. Além disso, a reposição de testosterona não acontece sem efeitos

colaterais, sendo de importância definir-se a dosagem apropriada e manter-se controles clínico e laboratorial mais cuidadosos (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

5.3.3.3. GH e IGF-1

Quanto à reposição de GH e IGF-1, não existe segurança para realização em longo prazo; sabe-se que é benéfica em pacientes com deficiência e útil em doentes gravemente enfermos, mas com importantes ressalvas. Estudos indicam que GH reverte a sarcopenia (KAMEL, 2003), porém a sua reposição em idosos é controversa, diferentemente se realizada entre crianças e adultos (GREENLUND, 2003). Existem estudos que mostram eficácia, mas que podem, contudo, ser questionados pela própria dificuldade em se mensurar massa muscular. Alguns não mostram eficácia superior a exercícios físicos isoladamente; e outros demonstram efeitos adversos significativos. A reposição em idosos desenvolveu efeitos colaterais limitantes, como compressão do túnel do carpo, ginecomastia, edema e artralgia, além de seu custo ser alto (GREENLUND, 2003). Seus efeitos diabetogênicos são aumentados nesta população (BORST, 2004). A maior parte dos estudos mostra que o GH não aumenta massa muscular e força em idosos (BORST, 2004).

Trabalho publicado em 1998 abordava o emprego de secretagogos de hormônio do crescimento (GHRP-6, MK-0677) como possibilidade terapêutica. Os secretagogos de GH têm a capacidade de ampliar a secreção endógena pulsátil de GH enquanto mantêm normais os mecanismos de realimentação, sendo, portanto, potencialmente mais seguros e toleráveis para terapia exógena de GH. Já se sabia que a secreção de GH decrescia com a idade e que a maior parte de sua ação era mediada pelo IGF-1. Estudos sugeriam que com o envelhecimento uma alteração hipotalâmica ocorreria, caracterizada tanto por aumento do tônus de somatostatina (que atua inibindo a liberação de hormônio liberador de GH pela hipófise), como por diminuição do estímulo do hormônio liberador de GH, levando a um declínio nos níveis séricos de GH. Os secretagogos ativariam supostos receptores endógenos no hipotálamo e na hipófise, agindo como antagonistas de somatostatina e potenciando as ações do hormônio liberador de GH na secreção de GH. Não se sabia se seu uso seria útil para restaurar a atividade do eixo GH/IGF-1 em níveis juvenis, contudo seu benefício na força muscular e sua boa tolerância foram evidentes (FUH; BACH, 1998).

Uma opção, contudo, tem surgido, estando ainda em investigação, e visando modular os efeitos adversos do uso de GH. Trata-se do emprego do hormônio liberador de GH (GHRF). Ele tem sido testado com a idéia de preservar o eixo GHRF/GH, uma vez que em idosos ocorre diminuição da responsividade do GH ao GHRF (KAMEL, 2003) e pode eventualmente ser útil no tratamento da sarcopenia e com certeza é mais seguro que GH (BORST, 2004). Como a via GH/IGF-1 é bastante complexa, a administração de GH pode não reproduzir adequadamente os efeitos naturais deste hormônio no aspecto da pulsatilidade. Para tanto, Vittone *et al.* (apud BORST, 2004) realizaram um estudo longitudinal, sem grupo controle, em que administraram injeções noturnas de GHRF por 6 semanas a homens entre 64 e 76 anos com concentrações séricas reduzidas de IGF-1. Encontraram uma duplicação da secreção de GH num período, sem elevação de IGF-1. A força foi moderadamente aumentada em apenas alguns exercícios e não se observou efeitos adversos significativos. Khorram *et al.* (apud BORST, 2004), por sua vez, realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com o análogo de GHRF (1-29-NH₂), que foi administrado por 5 meses a homens e mulheres saudáveis com idade média de 66 anos. Encontraram melhora do balanço nitrogenado em ambos os sexos e melhora da força muscular em homens. O único efeito colateral verificado foi hiperlipidemia transitória.

Numa abordagem diferente, Freidlander *et al.* (BORST, 2004) realizaram um *trial* duplo-cego, por 12 meses, controlado por placebo, usando IGF-1 em mulheres com mais de 70 anos, sem encontrar aumento na densidade óssea mineral apesar de normalizar IGF-1. Boonen *et al.* (BORST, 2004) usaram IGF acoplado a sua proteína ligadora circulante mais predominante: IGFBP-3. Foi administrado o complexo a um pequeno grupo de idosas com recente fratura de quadril, verificando-se que, comparado ao placebo, a massa óssea femoral foi preservada, a força de preensão palmar foi aumentada e a tolerância foi boa.

Existe, assim, um potencial para o desenvolvimento de terapêuticas eficazes em sarcopenia, que inclui, além da suplementação com fatores de crescimento como o IGF-1, outros agentes anabólicos. Apesar da necessidade de investigações mais aprofundadas, visando aperfeiçoar o potencial terapêutico, observou-se que o emprego de tais agentes parece minimizar os efeitos do envelhecimento por alteração na estrutura e na função neuromuscular, em modelos animais, mais velhos e/ou com doenças neuromusculares (LYNCH, 2004a). O emprego da variante MGF

de IGF-1 tem teoricamente um efeito terapêutico, podendo melhorar a sensibilidade muscular ao exercício e, assim, manter a massa muscular com o envelhecimento, apesar dos níveis reduzidos de atividade. Deve-se, porém, aprofundar seu estudo, evidenciando-se, por exemplo, seu alvo intracelular e possibilidade de induzir neoplasias (SOLOMON; BOULOUX, 2006). A administração de somatostatina pode aumentar GH e IGF-1 em idosos. Ibutamoren (um peptídeo mimético do hormônio liberador de GH) também aumenta os níveis de IGF-1 (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

5.3.3.4. DHEA/DHEAs

A suplementação de DHEA/DHEAs é também controversa. O declínio hormonal é natural com o avançar da idade, especialmente após os 80 anos. Não se definiu, contudo, se a redução da massa muscular e os níveis séricos de DHEA/DHEAs mantêm uma relação causal ou se são independentemente associados. Estudos com intervenções trazem dados conflitantes, bem como os estudos observacionais (KARAKELIDES; NAIR, 2005).

Sabe-se que a administração oral de DHEA aumenta os níveis de IGF-1, porém o efeito, de acordo com alguns estudos, ocorre apenas em homens (GREENLUND, 2003). Conforme outros ocorre em homens e mulheres (VOLPI *et al.*, 2004), além de restaurar seus níveis a valores de jovens, e aumentarem estrógenos em homens e testosterona em mulheres (VOLPI *et al.*, 2004). Contudo, os estudos com administração em longo prazo não se mostraram eficazes (GREENLUND, 2003), não tendo sido observado aumento na massa magra corporal, mas tendo-se apresentado redução no nível de HDL colesterol (VOLPI *et al.*, 2004). Além disso, a sensibilidade à insulina, a taxa metabólica de repouso, o gasto energético total e as taxas de síntese protéica não variaram com a reposição (GREENLUND, 2003). São necessários mais estudos em larga escala e mais longos, randomizados e controlados, antes de se concluir pela indicação clínica de suplementação de DHEA no manejo da sarcopenia (KAMEL, 2003). Um estudo de 2003 mostra que reposição de DHEA por um ano não afetou o tamanho, a força e a função muscular (VOLPI *et al.* 2004).

5.3.4. Suplementos nutricionais

Uma das hipóteses do envelhecimento refere-se ao dano mitocondrial; assim, tecidos com alta demanda energética, como neurônios e músculos, são mais vulneráveis à função mitocondrial deficiente. Nesses tecidos o sistema creatinoquinase/fosfocreatina tem um importante papel como um tampão de energia e como transportador de energia para a mitocôndria. A suplementação de creatina pode melhorar a função desse sistema. Talvez esta fosse, então, uma intervenção efetiva para manter a homeostase neuronal e muscular, por compensar a disfunção mitocondrial e/ou melhorar a função das mitocôndrias residuais.

Efeitos aditivos em curto prazo da suplementação com creatina têm sido relatados entre idosos. Parece, contudo, que eles se perdem ao longo do tempo e que são mais benéficos em condições patológicas caracterizadas por déficit no metabolismo de creatina. Visando lançar luz sobre a questão foi feito estudo em modelo (rato) durante toda sua vida, com suplementação de creatina, que não se mostrou eficaz em evitar a sarcopenia, colocando-se em questionamento a validade do uso de tal suplemento em humanos, com esse objetivo (DERAVE, 2005).

Outros poucos estudos disponíveis acerca do efeito de suplementos multinutricionais na força e massa muscular também não indicam efeito benéfico. A ingestão de creatina aumenta a creatina muscular, como também as concentrações de fosfocreatina e pode levar à melhora do desempenho nos exercícios (LYNCH, 2004b). A suplementação com monoidrato de creatina parece aumentar a força muscular mesmo após 5 a 7 dias depois da sua administração (LYNCH, 2004b); contudo, os efeitos que demonstrem sua segurança na administração prolongada precisam ser demonstrados por estudos (KAMEL, 2003). Segundo Brose *et al.* (apud BORST, 2004), a suplementação com creatina aumenta pouco a massa magra muscular e só aumenta força em alguns exercícios, além disso, para melhora da força através de treinamento de resistência, há necessidade de maior aporte protéico que, em alguns casos, pode ser uma limitação (BORST, 2004).

A suplementação com beta-hidroxi-beta-metilburato, metabólito da leucina, tem efeitos no aumento da força muscular e sua administração em idosos envolvidos em treino de resistência levou ao aumento da força e à diminuição da massa gorda (LYNCH, 2004b).

O picolinato de cromo, por sua vez, substância usada para definição de massa muscular, mostrou-se ineficaz para ganho de massa muscular em idosos, bem como para redução da massa adiposa (SILVA *et al.*, 2006).

5.3.5 O futuro

O estado androgênico de homens idosos tem sido assunto controverso, uma vez que não se determinou quais são os candidatos à reposição de testosterona. O termo que mais se adequa a esta condição é PADAM/*parcial androgen deficiency in ageing men* (deficiência parcial de andrógenos em homens idosos). A sarcopenia acompanha algumas das condições de PADAM. Tentando uma abordagem desta condição, Liu *et al.* (2002 apud SOLOMON; BOULOUX, 2006), em estudo randomizado, controlado por placebo, usaram gonadotrofina humana recombinante (r-GHG) com o objetivo de estimular a produção de testosterona, estradiol e outros esteróides testiculares. Perceberam os pesquisadores aumento de massa muscular por mais de 3 meses no grupo que usou r-GHG contra o que usou placebo, mas sem alteração da força.

Outra terapia androgênica promissora empregando 7 alfa-metil-19-nortestorene (MENT: Trestolone) tem sido investigada. Seu emprego em modelos animais orquiectomizados mostrou efeitos anabólicos em músculo e osso, contudo, nas doses mais altas testadas, levou à perda muscular e hipertrofia prostática, citam Venken *et al.* (2005 apud SOLOMON; BOULOUX, 2006). Outro estudo pequeno, realizado por Anderson *et al.* (apud SOLOMON; BOULOUX, 2006) em humanos, não demonstrou efeitos adversos na próstata. Nesta área de pesquisa, futuros estudos prospectivos, satisfatoriamente desenhados, se fazem necessários.

Ainda uma outra classe de compostos tem sido relatada como agentes benéficos para o tratamento e prevenção de sarcopenia: MSRA – moduladores seletivos de receptores androgênicos. Estudos pré-clínicos com modelos animais têm demonstrado atividade anabólica significativa com mínima a moderada atividade androgênica. Os MSRA agem no receptor androgênico, porém com resposta tecidual variável, na dependência de sua ação agonista, parcialmente agonista ou antagonista. Por exemplo, Gao *et al.* (2005 apud SOLOMON; BOULOUX, 2006) testaram um agente, denominado S-4, que melhorou massa muscular, força e

massa óssea sem efeitos prostáticos adversos. Outros estudos com esta classe de agentes estão em andamento (SOLOMON; BOULOUX, 2006).

A miostatina inibe o crescimento muscular. Sua inibição leva à hipertrofia muscular e promove adipogênese; contudo, seu papel na sarcopenia é desconhecido (MORLEY *et al.*, 2005). Sua expressão é mais potente em fibras musculares de contração rápida do que naquelas de contração lenta. O manejo adequado deste hormônio pode ser um meio para melhorar a sensibilidade à insulina e ser uma arma para combater a obesidade. *Trials* em fase I/II, com um anticorpo humano recombinante contra miostatina, estão em andamento, buscando esclarecer sua eficácia e segurança. Desenvolveu-se, além disso, uma molécula (ACVR2B/Fc) que se liga efetivamente à miostatina, reduzindo sua disponibilidade tecidual. Lee *et al.* (2005 apud SOLOMON; BOULOUX, 2006), em estudo com ratos normais, notaram aumento superior a 61% na massa muscular, a partir de duas semanas após a dose de maior eficácia empregada. Este efeito foi superior ao fornecido pelos MSRA. Resta saber se a inibição de miostatina é um tratamento eficaz para sarcopenia, o que se requer mais estudos sobre o efeito da miostatina no envelhecimento (SOLOMON; BOULOUX, 2006) (Quadro 2).

A sarcopenia não ocorre apenas no envelhecimento. Ela é também característica de doenças neuromusculares debilitantes, como esclerose lateral amiotrófica, distrofia muscular de Duchenne, dentre outras. As propostas terapêuticas para estas patologias podem ser relevantes para a sarcopenia. Desta forma, diversos compostos foram estudados ou estão ainda em fase de desenvolvimento visando abordagem da sarcopenia.

O quadro 3 demonstra algumas destas drogas, seu estado de pesquisa e seu objetivo terapêutico.

Em idosos frágeis, sendo a sarcopenia bastante evidente, talvez tratamentos com baixas doses e de curto tempo sejam eficazes em restaurar a massa muscular ou pelo menos reduzir seu ritmo de perda (LYNCH, 2004a).

Tem-se postulado que mecanismos neuro-humorais, de forma semelhante, interferem no desenvolvimento da osteoporose, fazendo-se suspeitar que sua fisiopatologia esteja associada à da sarcopenia. Desta forma, estudos que enfatizassem mecanismos fisiopatológicos comuns, talvez acelerassem a velocidade de descoberta de estratégias de prevenção para ambas as situações (JOSEPH *et al.*, 2005). A compreensão das mudanças na expressão gênica, na produção de

proteínas e na modificação pós-translacional que ocorrem com o envelhecimento serão cruciais para posteriores estratégias de tratamento.

	Terapia Potencial	Vantagem	Desvantagem
Moduladores de GH/IGF	GH IGF-1/IGF-BP3 MGF	Usado na deficiência de GH em adultos Dados <i>in vitro</i> favoráveis Melhora potencial da função das células musculares satélites	Provavelmente ineficaz, exceto na deficiência. Informações clínicas variáveis; risco de neoplasia. Aguardam-se dados clínicos; efeitos adversos.
Moduladores de andrógenos	T MENT MSRA	Efeito hipertrófico eficaz; inibição da adipogênese Efeitos mínimos na próstata Especificidade; mínimos efeitos na próstata	Efeitos adversos Nenhuma informação Aguardam-se dados clínicos.
Moduladores de miostatina	Inibidores de miostatina	Especificidade de ação; inibição da adipogênese	Sistêmico? ; efeitos adversos
GH- hormônio do crescimento; IGF- fator de crescimento relacionado à insulina-1; IGF-BP3- proteína ligadora 3, de IGF-1; MGF- fator de crescimento mecânico; MENT- 7-alfa-metil-19-nortestosterona; MSRA- moduladores seletivos de receptores androgênicos; T- testosterona			

Quadro 2. Terapias potenciais para sarcopenia em idosos (SOLOMON; BOULOUX, 2006)

COMPOSTO	TIPO/FORMA	CONDIÇÕES	ESTADO	ESTADO MAIS ALTO ATINGIDO	OBJETIVO TERAPÊUTICO
Mecasemin/ Miotrophin®	IGF-1 humano recombinante	ELA Doenças neurodegenerativas	FASE III em 1993 para ELA	Descontinuado em 2003	Neurotrófico e/ou miotrófico
Mecasemin rinfabate/ SomatoKine®	Fusão recombinante de IGF-1 e sua proteína recombinante	Doença de desgaste muscular, distrofia muscular, desordem de crescimento	FASE III 2003	FASE III clínica	Miotrófico
Terapia gênica de IGF-1	TPINC	Doença de desgaste muscular	Desenvolvimento	Nenhum desenvolvimento relatado	Miotrófico
EM-101/Monarsen	Oligonucleotídeo	Distrofia muscular; esclerose múltipla; miastenia gravis	FASE IIb para miastenia gravis	FASE I clínica	Dirigido contra acetilcolinesterase
FNC	FNC recombinante	Doença do neurônio motor	FASE III	Descontinuado	Neurotrófico
FNC	FNC	Doença do neurônio motor	FASE II/III	Descontinuado	Neurotrófico
FNC de segunda geração	FNC	Doença do neurônio motor; obesidade	FASE III (obesidade)	FASE III clínica	Neurotrófico e outros efeitos
Emfilermin	Fator inibidor de leucemia	Neuroprotetor para doenças neuromusculares	FASE II clínica	Suspenso	Neurotrófico com efeitos neurotróficos menores
AX-205	Desconhecido	Neuroprotetor para doença do neurônio motor	Último estágio pré-clínico	Estudos clínicos 2004	Neurotrófico
Fatores de crescimento de neuroregulina	FCG-2	Distrofia muscular	Pré-clínico 2003	Descoberta	Neurotrófico, mas com possíveis efeitos miotróficos
Leteprinim potássico/Neotrofin®	Agonista de FCN	Doença do neurônio motor	FASE II	FASE II clínica	Neurotrófico

[continua]

[continuação do
quadro 3]

Rgrf	FLGH recombinante	Fraqueza muscular	FASE I/II	FASE II clínica	Aumenta a liberação de GH
SOCS technology	SSC-2	Doença do desgaste muscular	Descoberta	Descoberta	Regulador de via de crescimento através da inibição da via JAC/TSAT
MYO-029	Anticorpo antimiostatina	Doença do desgaste muscular	Descoberta	Descoberta	Inibe miostatina (regulador negativo da massa muscular)
Andarine™	MSRA	Desgaste muscular, caquexia do câncer	FASE I/II	FASE II clínica	Promove massa magra muscular

ELA- esclerose lateral amiotrófica; FCG- fator de crescimento glial; FCN- fator de crescimento neural; FLGH- fator liberador do hormônio do crescimento; FNC- fator neurotrófico ciliar; GH- hormônio do crescimento; IGF-1- fator de crescimento associado a insulina-1; JAC- Janus cinase; MSRA- modulador seletivo de receptor androgênico; SSC- supressor do sinal de citocina; TPINC- tecnologia protetora interativa não condensante; TSAT-trandutores de sinal e ativadores de transcrição

Quadro 3. Novas drogas relevantes para sarcopenia (LYNCH, 2004b)

Avanços na compreensão do genoma e do proteoma e seus padrões de expressão começam a ser úteis para entender mais profundamente a fisiologia da sarcopenia relacionada à idade em humanos (GREENLUND, 2003).

É de especial relevância, desta forma, em termos de investigações futuras, a compreensão da fisiopatologia de sarcopenia. A apoptose tem sido descrita como um dos possíveis mecanismos responsáveis pelo seu desenvolvimento, provavelmente mediada pela perda de núcleos celulares de células musculares, através de um processo de morte fisiologicamente regulado e executado por vias específicas. Na sua vigência ocorre a ativação de uma cascata de enzimas, chamadas caspases, que culminam com a fragmentação do DNA. Os estudos de apoptose têm sido realizados em geral em modelos não humanos. Estudos futuros, para identificação das vias que conduzem à apoptose e à conseqüente atrofia muscular e sarcopenia permitirão a identificação de marcadores específicos que avaliem a efetividade de estratégias, como inibidores de caspase e o real efeito do

treinamento de força, da reposição hormonal e da terapia genética (MARZETTI; LEEUWENBURGH, 2006).

6. Discussão

A sarcopenia, verdadeiro problema de saúde pública, já era identificada, no final do século passado, como condição cujo impacto econômico era relevante. Segundo Janssen et al. (apud LYNCH, 2004b), os custos da sarcopenia para o sistema de saúde norte-americano são elevados, em virtude do maior risco para incapacidade que esta condição traz aos idosos. Estima-se que as despesas (em 2000) rondaram US\$18,5 bilhões (10,8 com homens e 7,7 com mulheres), representando 1,5% do total dos gastos em saúde naquele ano. Calculou-se que a redução de 10% na prevalência da sarcopenia levaria à economia de US\$ 1,1 bilhão/ano nos gastos com saúde (LYNCH, 2004b).

Provavelmente, o ônus público proporcionado pela sarcopenia impulsionou ações visando ampliar a compreensão da condição. Ela foi identificada como parte integrante e importante de uma síndrome maior – a síndrome da fragilidade, causadora em potencial de déficits funcionais e, por conseguinte, de situações muitas vezes catastróficas e dispendiosas.

Compreender adequadamente a dinâmica desta síndrome significou estabelecer, ou tentar estabelecer, estratégias que a impedissem ou pelo menos a retardassem. Os grupos interessados na pesquisa têm se esforçado e identificado os elementos constituintes da mesma. O grupo norte-americano, em busca de um fenótipo de sarcopenia, entende que, ao se estabelecerem parâmetros confiáveis para seu diagnóstico, a prevenção poderá minimizar suas conseqüências.

Importante é a percepção da existência de ciclos viciosos na síndrome da fragilidade, na qual, a partir da sarcopenia instalada, ocorre comprometimento de funções, gerando deficiência nas estratégias de busca do alimento, diminuição das reservas protéicas e imobilização, favorecendo o surgimento de outras doenças.

No estudo da sarcopenia, visando sua quantificação, nota-se, de fato, a dificuldade em se encontrar um método que faça sua quantificação com precisão. Isto ainda é uma dificuldade para elaboração de estudos e para a instituição de normas para sua abordagem.

Identificou-se um modelo na natureza no qual a sarcopenia pudesse ser observada e estudada, o nematodo *Caenorhabditis elegans*. Contudo, poucos estudos, dentre os levantados nesta revisão, o citaram. Outros modelos animais

(ratos) foram usados na observação e seu estudo proporcionou investigação em humanos em relação às intervenções terapêuticas.

Entendeu-se que a sarcopenia associada ao envelhecimento é, em suma, a alteração da capacidade muscular em continuar produzindo proteínas. Ainda que, por si só, as diferenças no *turnover* protéico, entre jovens e idosos, não justifiquem o desenvolvimento da sarcopenia, o déficit protéico é o denominador comum, independentemente das diversas condições etiológicas, isoladas ou em combinação, comprometedoras da habilidade de gerar força muscular e as funções a ela relacionadas.

O prejuízo nutricional e as mudanças na atividade física com o envelhecimento, bem como aquelas conseqüentes ao estresse, à desregulação neuroendócrina e à disfunção imunológica, envolvendo processos inflamatórios refinados, foram gradualmente identificados e têm sido investigados em profundidade, na busca constante de melhores abordagens para a sarcopenia.

O conhecimento a respeito das alterações morfológicas na fibra muscular trouxe estímulos para a compreensão dos mecanismos biomoleculares envolvidos no processo de perda muscular. Este envolvia tanto alterações no anabolismo protéico, como a perda natural na expressão gênica do RNAm de miosina de cadeia pesada 2a e 2x, como a ativação de fatores inflamatórios (NF-κB) provocadores da degradação protéica. O processo passou por evidências de que o declínio hormonal, no seu espectro relacionado com a função muscular, favorecia, através de mecanismos diversos, a perda de estímulos para síntese protéica.

A partir da progressiva compreensão da fisiopatologia da síndrome da fragilidade e da sarcopenia, buscou-se atingir o objetivo de aumentar a reserva muscular protéica. A intenção seria a de preservar a função muscular para manutenção de força, habilidade e, por conseguinte, da sustentação e da qualidade de marcha, minorando desfechos indesejáveis como quedas e fraturas. Passou-se a investigar a influência e a se observar os resultados de intervenções na prática da atividade física, na nutrição e na reposição hormonal. Com o acúmulo de conhecimento, têm-se buscado novas alternativas medicamentosas, ao se estabelecer um paralelo com outras patologias degenerativas, que cursam com perda muscular.

Já é ponto pacífico que atividade física de resistência altera favoravelmente o *turnover* protéico, interferindo em citocinas inflamatórias e miostatina, sendo capaz

de auxiliar no controle da sarcopenia. Evidências, contudo, têm demonstrado que a atividade aeróbica, através do aumento da atividade mitocondrial, também é capaz de aumentar a síntese protéica. Sua realização constitui estratégia útil quando o indivíduo não puder ou preferir não realizar atividades de resistência. Há, porém, necessidade de precaução ao se tratar dor após exercício, uma vez que os ganhos com ele obtidos podem ser minorados caso sejam empregados medicamentos com atividade antiinflamatória (em especial ibuprofeno e acetaminofeno), que bloqueiam o aumento de prostaglandinas envolvidas na síntese protéica. Ao se estabelecer, porém, exercícios progressivos de resistência, haverá diminuição da excreção de nitrogênio, diminuindo as necessidades protéicas na dieta e favorecendo a melhor abordagem da sarcopenia.

As necessidades protéicas alimentares em idosos têm sido comprovadamente maiores quando eles são comparados aos mais jovens. Isto é explicado pelas diversas alterações fisiológicas e comportamentais advindas do envelhecimento que alteram a ingesta calórica; desenvolvem resistência para a ação anabólica da insulina; provocam maior aproveitamento das proteínas ingeridas pelo leito esplâncnico, em vez do muscular; diminuem a eficiência na utilização de proteínas, associando-se à inapetência, a alterações digestivas e a outras patologias, etc. Há que se observar que o uso de complementos ou suplementos alimentares com maior conteúdo protéico, pode, muitas vezes, substituir a alimentação, em vez de aumentar a ingesta protéico/calórica. Além disto, na abordagem nutricional tem havido atenção maior ao desenvolvimento de terapias antioxidantes, com experimentação de diversos elementos.

A reposição hormonal baseia seu emprego na preservação dos diversos eixos humorais, visando retardar seu declínio fisiológico e as complicações musculares relacionadas. Ainda é uma frente de batalha com muitos questionamentos quanto à eficácia, ao desenvolvimento de efeitos colaterais indesejáveis, às doses utilizadas e à ação sobre os diversos desfechos funcionais.

Os dados em relação à reposição estrogênica não se mostraram positivos quanto à recuperação de sarcopenia, revelando que sua indicação com este objetivo não se aplica; além disto, o grande estudo "*Women's Health Initiative*" recomendou prudência na terapia de reposição hormonal feminina.

A reposição de testosterona tem possibilidades interessantes, uma vez que proporciona hipertrofia muscular. Parece haver aumento de força, mas os dados

mais recentes são inconclusivos. O efeito desta reposição sobre os desfechos funcionais em idosos sarcopênicos ainda é assunto a ser esclarecido. Sua ação anabólica acontece em homens, mas não em mulheres, o que talvez a descarte como possibilidade terapêutica neste gênero. Ainda assim, há necessidade de estudos que abranjam o emprego de testosterona em idosas com sarcopenia, para que conclusões mais adequadas sejam atingidas. Quanto aos efeitos colaterais de seu uso, sabem-se da ocorrência de complicações importantes, como morte súbita de origem cardíaca e hematócrito elevado; aumento de PSA, não impeditivo da reposição, especialmente quando se fizer acompanhamento próximo; e piora do perfil lipídico, porém não significativa.

A estimulação do eixo GH/IGF-1 é complexa. O uso do GH não se mostrou eficaz frente ao custo elevado e aos efeitos colaterais, dificultando sua praticidade clínica. O emprego de IGF ou sua variante MGF parece ter possibilidades terapêuticas, mas, como outros agentes anabólicos estimulantes deste eixo, ainda carece de estudos e informações aprofundadas.

A reposição de DHEA/DHEAs, atuando pelo aumento de IGF-1, também não teve estudos com administração em longo prazo que tenham demonstrado sua eficácia, além de não influenciar positivamente variáveis fisiológicas, como sensibilidade à insulina, taxa metabólica de repouso, gasto energético total e taxas de síntese protéica.

Outras substâncias (como creatina) não se mostraram eficazes para emprego na terapêutica da sarcopenia. Embora possa ocorrer aumento de força muscular, esse efeito foi inconsistente. O aumento de força muscular foi encontrado com o emprego de beta-hidroxi-beta-metilburato, mas apenas este efeito não justifica sua indicação terapêutica. O picolinato de cromo não se mostrou eficaz para ganho de massa muscular em idosos.

Vale ainda chamar atenção, frente à sua relevância, para o usual emprego de drogas miorrelaxantes e de benzodiazepínicos, de forma indiscriminada, quer como consequência de automedicação, quer por má prescrição. Tais drogas, tendo como efeito final a diminuição do tônus muscular, contribuem para que os desfechos finais da sarcopenia sejam antecipados ou agravados e devem, portanto, ser empregadas de modo criterioso e supervisionado.

Diante da ausência de respostas mais rápidas e conclusivas a respeito da reposição hormonal, outras moléculas têm sido testadas, como a gonadotrofina

humana recombinante (r-GHG), a 7 alfa-metil-19-nortestorene: MENT (Trestolone), os MSRA: moduladores seletivos de receptores androgênicos e os agentes inibidores de miostatina. Estudos preliminares indicam aumento de força muscular, mas a pesquisa deve prosseguir, trazendo dados sobre segurança e funcionalidade, tão necessários para sua indicação terapêutica. A ocorrência da sarcopenia em patologias neurodegenerativas estimulou pesquisas paralelas a respeito do emprego de drogas utilizadas no tratamento destas patologias. Tais substâncias talvez possam ser úteis a idosos sarcopênicos, apresentando-se como uma alternativa promissora.

Os avanços em biologia molecular e na compreensão do genoma humano, proporcionando novas possibilidades de tratamento, constituem-se também esperança para descoberta de terapêuticas realmente eficazes, não somente na recuperação da sarcopenia, mas também na recuperação ou no adiamento do prejuízo funcional a ela relacionadas.

7. Conclusão

Até o momento, os dados provenientes das pesquisas em sarcopenia, no que diz respeito ao seu tratamento, com foco na prevenção, na recuperação ou no adiamento de sua instalação, apontam para a resposta positiva proporcionada pela atividade física de resistência e aeróbica, preferencialmente ajustada a medidas nutricionais adequadas. Estudos avançados sobre estas duas abordagens ainda poderão ser úteis, especialmente com o aprofundamento da abordagem medicamentosa que, isoladamente ou não, prescinde de dados que justifiquem sua indicação clínica, não devendo, portanto, ser utilizada.

No entanto, na abordagem farmacológica da sarcopenia, deve-se considerar a necessidade de se evitar o uso inadequado de drogas que prejudiquem o desempenho neuromuscular, por exemplo, miorrelaxantes e benzodiazepínicos, por seu potencial risco de agravamento desta condição clínica, afetando o quadro clínico funcional que se quer tratar. Além disso, uma revisão freqüente dos efeitos colaterais de outras medicações usadas, e o tratamento adequado das patologias associadas, deve ser sempre motivo de preocupação, buscando evitar aquelas que possam interferir no tônus muscular e seu desempenho. Especial atenção deve ser dada ao sintoma dor que, em idosos, quando corretamente abordado, contribui para diminuição do desuso e contraturas, geradoras de atrofia muscular e limitações físicas e funcionais. Isto, associado às medidas que permitam e estimulem maior engajamento em atividades físicas, alimentação e hábitos adequados, podem levar ao sucesso da abordagem global da sarcopenia em idosos.

8. Considerações finais

Em 22 de fevereiro de 2006, foi publicada a portaria nº399/GM que divulga o Pacto pela Saúde no processo de consolidação do SUS/Sistema Único de Saúde, aprovando as diretrizes operacionais do referido pacto, cujas prerrogativas e responsabilidades recaem sobre os municípios e estados habilitados em Gestão Plena do Sistema. Uma vez que a “saúde do idoso”, item do componente “Pacto pela Vida” do documento supracitado, pressupõe a implantação da Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, buscando a atenção integral, faz-se importante, do ponto de vista de saúde pública, na ausência de medicações bem indicadas, que as demais medidas sugeridas sejam implementadas. A capacitação mais adequada dos profissionais que lidam com envelhecimento é urgente e será uma via através da qual se consiga reduzir o impacto da sarcopenia e síndrome da fragilidade em nosso meio.

Desta forma, o presente trabalho serve como orientação para o estabelecimento de uma adequada prática médica neste aspecto, buscando não ser fútil, ineficaz e perigosa, mas baseada nos dados científicos fornecidos até o momento.

Realizar este trabalho, sem dúvida, contribuiu para que fosse revista minha abordagem de pacientes com este quadro, especialmente pela incorporação do conceito de que indivíduos sarcopênicos, na dependência do grau de expressão da condição, serão biológica e funcionalmente mais velhos ou não. Como conseqüência, penso ter havido uma modificação na minha atenção a pacientes potencialmente capazes de desenvolver fragilidade, ampliando o número de diagnósticos. A partir disso, a abordagem que posso empregar tem sido modificada, uma vez que, mesmo na ausência de arsenal farmacoterapêutico suficiente para o tratamento da condição, ainda se pode fazer algo pelo paciente que é atendido: revisando medicação; opinando e orientando sobre medicamentos prescritos ou não, com potencial efeito de piora do quadro ou sem propósito clínico; estimulando mudanças de hábitos alimentares, associando-se suplementos nutricionais de forma racional e, incentivando mais a prática de atividade física com regularidade, tanto aeróbica, como anaeróbica, na ausência de contraindicações.

9. Referências

AUBERTIN-LEHEUDRE, M. et al. HRT provides no additional beneficial effect on sarcopenia in physically active postmenopausal women: a cross-sectional, observational study. **Maturitas**, Leusden, The Netherlands, n.2, v.51, p.140-145, jun. 2005.

ÁVILA-FUNES, J.A. Benefícios de la práctica del ejercicio en los ancianos. **Gac Méd Méx**, México, DF, n.4, v.140, p. 431-436, jul-ago.2004.

BAR-SHAI, M. et al. The role of NF-kappaB in protein breakdown in immobilization, aging, and exercise: from basic processes to promotion of health. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v.1057, p.431-447, dez. 2005.

BAR-SHAI, M. et al. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF- κ B activation. **Free Radic Biol Med**, New York, 2007. Disponível em: www.sciencedirect.com. Acesso em 16 nov.2007.

BHASIN, S; TENOVER, J.S. Age-associated sarcopenia: issues in the use of testosterone as an anabolic agent in older men. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, USA, n.6, v.82, p. 1659-1960, jun 1997.

BHASIN, S. The dose-dependent effects of testosterone on sexual function and on muscle mass and function. **Mayo Clin Proc**, Montvale, USA, v.75, p.S70-S76, jan.2000. Suplemento.

BHASIN, S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washington, D.C., n.11, v.58, p.1002-1008, nov.2003.

BORST, S.E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. **Age Ageing**, London, n.6, v.33, p.548-555, nov. 2004.

CHAPUT, J.P. et al. Relationship between antioxidant intakes and class I sarcopenia in elderly men and women. **J Nutr Health Aging**, New York, n.4, v.11, p.363-369, jul. 2007.

DERAVE, W. et al. No effects of lifelong creatine supplementation on sarcopenia in senescence-accelerated mice (SAMP8). **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, USA, n.2, v.289, p.E272-E277, ago. 2005..

DI IORIO, A. et al. Sarcopenia: age-related skeletal muscle changes, from determinants to physical disability. **Int J Immunopathol Pharmacol**, Chieti, Italy, n.4, v.19, p.451-467, 2006.

DREYER, H.C. e VOLPI, E. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. **J Am Coll Nutr**, New York, n.2, v.24, p.140S-145S, abr. 2005.

EVANS, W.J. Protein nutrition, exercise and aging. **J Am Coll Nutr**, New York, n.6, v.23, p.S01S-S019, dez. 2004. Suplemento.

FISHER, A.L. Of worms and women: sarcopenia and its role in disability and mortality. **JAGS**, Los Angeles, n.7, v.52, p.1185-1190, jul.2004.

FUH, V.L. e BACH, M.A. Growth hormone secretagogues: mechanism of action and use in aging. **Growth Horm IGF Res**, Edinburgh, England, n.1, v.8, p.13-20, fev. 1998.

FUJITA, S. e VOLPI, E. Amino acids and muscle loss with aging. **J Nutr**, Bethesda, USA, n.1, v.136, p.277S-280S, jan.2006. Suplemento.

GOLDSPINK, G. e HARRIDGE, S.D. Growth factors and muscle ageing. **Exp Gerontol**, Tarrytown, USA, n.10, v.39, p.1433-1438, out. 2004.

GREENLUND, L.J. e NAIR, K.S. Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. **Mech Ageing Dev**, Limerick , Ireland, n.3, v.124, p.287-289, mar.2003.

JOSEPH, C. et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. **Mol Aspects Med**, Elmsford, USA, n.3, v.26, p.181-201, jun. 2005.

KAMEL, H.K. Sarcopenia and aging. **Nutr Rev**, Washinton, D.C.,n.5, v.61, p.157-167, mai.2003.

KARAKELIDES, H. e NAIR K.S. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. **Curr Top Dev Biol**, New York, v.68, p.123-148, 2005.

KENNY, A.M. et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washinton, D.C., n.5, v.58, p.436-440, mai. 2003.

KENNY, A.M. et al. Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. **J Am Geriatr Soc**, Malden, USA, n.11, v.53, p.1973-1977, nov. 2005.

KINNEY, J.M. Nutritional frailty, sarcopenia and falls in the elderly. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, London, n.1, v.7, p.15-20, jan. 2004.

LYNCH, G.S. Tackling Australia's future health problems: developing strategies to combat sarcopenia--age-related muscle wasting and weakness. **Intern Med J**, Carlton, Australia, n.5, v.34, p.294-296, mai. 2004a.

LYNCH, G.S. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting. **Expert Opin Emerg Drugs**, London, n.2, v.9, p.345-361, nov. 2004b.

MARZETTI, E. e LEEUWENBURGH, C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. **Exp Gerontol**, Tarrytown, USA, n.12, v.41, p.1234-1238, dez.2006.

MONTANO, M. et al. Transcriptional profiling of testosterone-regulated genes in the skeletal muscle of human immunodeficiency virus-infected men experiencing weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, USA, n.7, v.92, p.2793-2802, jul. 2007.

MORAIS, J.A. et al. Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. **J Nutr Health Aging**, New York, n.4, v.10, p.272-283, jul-ago.2006.

MORLEY, J.E. et al. Frailty and the aging male. **Aging Male**, New York, n.3/4, v.8, p.135-140, set-dez, 2005.

MÜHLBERG, W. e SIEBER. C. Sarcopenia and frailty in geriatric patients: implications for training and prevention. **Z Gerontol Geriatr**, Darmstadt, Germany, n.1, v.37, p.2-8, fev. 2004.

OTTENBACHER, K.J. et al. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. **J Am Geriatr Soc**, Malden, USA, n.11, v.54, p.1666-1673, nov. 2006.

PADDON-JONES, D. et al. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. **Exp Gerontol**, Tarrytown, USA, n.2,v.241, p.215-219, fev.2006.

PAGANELLI, R et al. Frailty of older age: the role of the endocrine-immune interaction. **Curr Pharm Des**, Schiphol, The Netherlands, n.24, v.12, p.3147-3159, 2006.

RAMOS, L.R. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n.3, v.19, p.793-798, mai-jun, 2003.

SEMBA, R.D. et al. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults.

Arch Biochem Biophys, New York, n.2, v.458, p.141-145, fev. 2007.

SILVA, T. et al. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Rev Bras Reumatol**, Campinas, n.6, v.46, p.391-397, dez. 2006.

SOLOMON, A. e BOULOUX, P. Endocrine therapies for sarcopenia in older men.

Br J Hosp Med, London, n.9, v.67, p.477-481, set. 2006.

TAAFLE, D.R. Sarcopenia – exercise as a treatment strategy. **Aust Fam Physician**, Sydney, Australia, n.3, v.35, p.130-134, mar. 2006.

TENOVER, J.S. Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age-associated sarcopenia in men. **Baillieres Clin Endocrinol Metab**, London, n.3,v.12, p.419-425, out. 1998.

URSO, M. et al. Immunogold labeling of insulin growth factor-I receptors in elderly human skeletal muscle. **Scanning**, Hoboken, USA, n.4, v.27, p.208-212, jul-ago. 2005.

VALENTI, G. Frailty as a dysruption of steroid "syncrinology" in elderly man. **Acta Biomed**, Parma, Italy, v.78, p.222-224, 2007. Suplemento 1.

VANLTALLIE, T.B. Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. **Metabolism**, Philadelphia, USA, n.10, v.52, out. 2003. Suplemento 2.

VOLPI, E. et al. Muscle tissue changes with aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, London, n.4, v.7, p.405-410, jul. 2004.

WALSTON, J. e FRIED, L.P. Frailty and the older man. [Med Clin North Am](#), Philadelphia, USA, n.5, v.85, p.1173-1194, set. 1999.

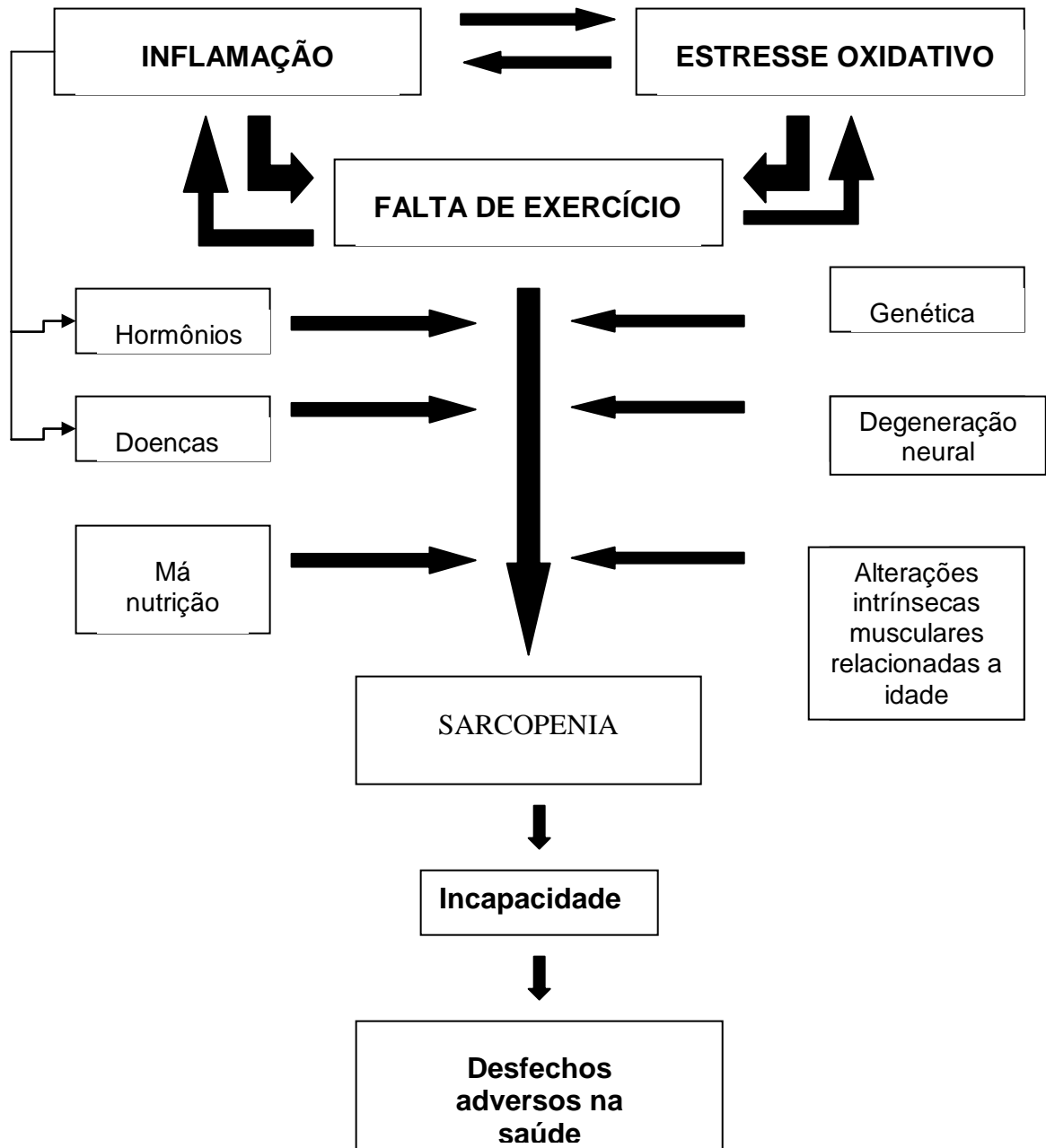
WITTERT, G.A. et al. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washington, D.C., n.7, v.58, p.618-625, jul. 2003.

YARASHESKI, K.E. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washington, D.C., n.10, v.58, p.M918-M9122, out. 2003.

ZHONG, S. et al. Sarcopenia of ageing: functional, structural and biochemical alterations. **Rev Bras Fisioter**, São Carlos, n.2, v.11, p.91-97, abr. 2007.

10. Anexos

ANEXO A – Patogênese da sarcopenia, da inflamação e estresse oxidativo a incapacidade e desfechos adversos na saúde (DI IORIO, 2006)



ANEXO C – Diagrama dos compartimentos de massa magra no modelo de composição corporal (SILVA et al., 2006)

MASSA MAGRA

Tecido Magro (lean) apendicular

Pele e tecido celular subcutâneo	Massa muscular esquelética apendicular	Massa muscular do tronco e cabeça
----------------------------------	--	-----------------------------------

Massa muscular esquelética total
