**MANEJO DA SARCOPENIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA ATRAVÉS DO USO DE Β-HIDROXI-METILBUTIRATOMANEJO**

Marcos Paulo Rodrigues Silveira1, Julia Resende de Oliveira1

1. Graduando em Medicina, Universidade Estácio de Sá, campus Città - RJ

**RESUMO**

A perda de massa muscular é uma complicação prevalente em pacientes com doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica terminal (DRCT). As causas, multifatoriais, convergem no aumento da degradação e na redução da síntese proteica, podendo levar à sarcopenia. Intervenções que reduzem a perda muscular esquelética devem ser a base do manejo dos pacientes acometidos. Estudos demonstram que o B-hidroxi-metilbutirato (HMB), metabólito da leucina, tem o potencial de melhorar a massa e força muscular. Este artigo de revisão objetivou descrever a sarcopenia na DRC e DRCT e as últimas evidências do uso de HMB no tratamento. Pesquisas acerca do tema ainda são escassas e estão em fase inicial, no entanto, evidenciou-se que o tratamento da sarcopenia se baseia no exercício físico e na dieta de alta qualidade. Até o momento, os estudos não foram capazes de mostrar benefícios do HMB na composição corporal desses pacientes. Considerando o impacto negativo da sarcopenia na morbimortalidade em casos de DRC e DRCT, mais estudos são necessários.

Palavras-chave: Paciente renal; Massa muscular; Tratamento.

**INTRODUÇÃO**

A sarcopenia é definida como uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular e força, acompanhada do risco de perda de autonomia física, piora na qualidade de vida e morte (de Andrade et al., 2024). Esta pode ser primária, quando relacionada ao envelhecimento, ou secundária, quando ocorre como resultado de outras condições relacionadas ou não apenas à idade, como sedentarismo, fatores nutricionais, doenças inflamatórias, malignidade e falências orgânicas (Sabatino et al., 2020).

A doença renal crônica (DRC) tem sido apontada como modelo de "envelhecimento acelerado", portanto, é plausível que as associações entre os componentes da sarcopenia e os desfechos relacionados à incapacidade e mortalidade sejam mais pronunciados na DRC devido aos efeitos independentes da doença no músculo, com a perda muscular ocorrendo em idades mais jovens e de forma mais acentuada em comparação com aquelas relacionadas apenas à idade (Sabatino et al., 2020).

Embora os pilares do tratamento da sarcopenia na DRC englobem atividade física e melhoria da ingestão nutricional, os recentes avanços científicos chamam a atenção para algumas opções farmacológicas com presumidos efeitos sobre esta condição, e investigar intervenções que reduzam a perda muscular esquelética e mantenham ou melhorem a massa muscular devem ser uma prioridade na prática médica.

O β-hidroxi-metilbutirato (HMB) é um metabólito do aminoácido (AA) leucina, frequentemente consumido com outros AAs ou como parte de suplementos nutricionais orais (SNO). Estudos iniciais em voluntários saudáveis mostraram um alto efeito anabólico após consumo de HMB, indicando um possível potencial de atenuar a perda muscular em condições de resistência anabólica, no entanto, há pouca informação sobre o seu metabolismo e uso na DRC(Garibotto et al., 2021). Desta forma, este artigo de revisão buscou apresentar de que formas a sarcopenia na DRC poderia ser afetada pelo uso do HMB, visando a melhoria do quadro.

**METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de consulta a periódicos nacionais e internacionais nas seguintes bases de dados: SciELO e PUBMED. Como descritores, foram utilizados os termos “Doença Renal”, “Sarcopenia” e “β-hidroxi-metilbutirato”. Os critérios de inclusão para escolha dos artigos consideraram pesquisas que abordavam o tema, nos idiomas português e inglês, e disponíveis na íntegra. Após a leitura dos resumos e verificações da adequação ao tema proposto, foram selecionados os artigos para composição da presente revisão.

**FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Os fatores etiológicos que levam à perda muscular na DRC são diversos e podem estar relacionados a própria doença renal, o procedimento de diálise e inflamação crônica de baixo grau presente nos pacientes acometidos. Somadas, essas condições aumentam a degradação de proteínas, diminuem sua síntese e resultam em um balanço proteico final negativo, levando a perda muscular, fraqueza, baixo desempenho físico, incapacidade e fragilidade(Sabatino et al., 2020).

As causas não inflamatórias relacionadas à perda da função renal incluem alguns mecanismos principais, dentre eles o desenvolvimento de acidose metabólica, que atua como um potente estimulador do catabolismo proteico(Souza et al., 2015). A deficiência de vitamina D pode culminar na queda da secreção de insulina pancreática e diminuir o estímulo para a síntese de proteínas. Ainda, alterações nas regulações hormonais (testosterona, fator de crescimento da insulina e resistência ao GH), aliadas à perda de AAs durante o procedimento de hemodiálise (HD) e à redução da ingestão de proteínas também podem levar a um estado de catabolismo(Sabatino et al., 2020).

No cenário da DRCT, as condições inflamatórias relacionadas incluem a resposta pró-inflamatória induzida pela bioincompatibilidade das membranas de HD e, mais recentemente, um importante papel tem sido atribuído ao trato gastrointestinal, como consequência da disbiose e da ruptura da barreira intestinal. Este último pode resultar do ambiente urêmico e da redução da ingestão de fibras devido às restrições dietéticas. Além disso, a disbiose intestinal na uremia pode levar ao aumento da exposição a endotoxinas que induzem inflamação sistêmica de baixo grau(Sabatino et al., 2015; Silva et al., 2021).

A ingestão de alimentos, em particular a proteína dietética, e a atividade física, são os dois principais estímulos anabólicos na DRC. Infelizmente, os indivíduos acometidos, particularmente aqueles em TRS, são geralmente mais idosos e têm um comportamento sedentário, o que resulta em "desuso muscular", outra causa importante de perda muscular e sarcopenia nessa população(Garibotto et al., 2021).

Em estágios mais avançados, a DRC é caracterizada por um estado de metabolismo anormal de AAs, envolvendo AAs de cadeia ramificada (BCAA) e cetoácidos de cadeia ramificada (BCKA). Como consequência, baixos níveis plasmáticos e celulares de BCAA e BCKA se tornam comuns. Os BCAA são os AAs mais poderosos na estimulação do anabolismo muscular e na inibição do catabolismo. Estudos demostraram que a suplementação de leucina melhora a síntese de proteínas musculares em idosos, assim, suplementos de BCAA passaram a ser propostos em pacientes renais. Além disso, uma vez que a restrição proteica é fator-chave no manejo conservador da DRC, suplementos de AAs essenciais e cetoácidos, incluindo BCAA e BCKA, seriam indicados para manter e melhorar o estado nutricional(Sabatino et al., 2020).

A sessão de HD *per se* possui efeitos catabólicos importantes, durante a qual ocorrem perdas substanciais de AAs, desencadeando catabolismo muscular para manter a concentração plasmática de AA constante. Deleaval et al*.* (2020) realizaram um ensaio piloto cruzado no qual fluidos de diálise enriquecidos com BCAA foram usados para prevenir suas perdas e, consequentemente, catabolismo proteico. Os autores descobriram que a intervenção aumentou a concentração plasmática de valina, isoleucina e leucina, enquanto na sessão de dialisato padrão a transferência de massa de AAs foi negativa(Araújo et al., 2006).

Mais recentemente, estudos têm colocado atenção especial sobre a leucina e seu análogo cetoácido α-cetoisocapróico (CIC), ambos com potencial de auxiliar na prevenção da sarcopenia. Em estudos *in vitro*, observou-se que tanto a leucina quanto o CIC ajudam a inibir a degradação de proteínas. No entanto, pesquisas *in vivo* não mostraram claramente um efeito anabólico, embora na presença de estresse ou trauma grave tenha sido revelada uma ação anticatabólica. Esses dados levaram a crer que tanto a leucina quanto o CIC só estariam ativos em períodos de catabolismo excessivo ou que algum metabólito seria produzido em estágio mais avançado. Com base no exposto, outros estudos realizados com tecido hepático de camundongos e humanos demonstraram que a oxidação do CIC por meio da enzima ácido α-cetoisocaproato oxigenase produziu a formação de HMB, que passou a ganhar cada vez mais atenção de estudos científicos (Manjarrez et al., 2015).

A teoria por trás da suplementação de HMB afirma que ele seria metabolizado em β-hidroxi-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que é usado para a síntese de colesterol. O HMG-CoA pode ser um substrato limitante da taxa de conversão quando a síntese de colesterol está em grande demanda, como durante períodos de rápido crescimento celular ou reparo de membrana. Assim, o HMB pode fornecer a quantidade necessária de HMG-CoA para a síntese de colesterol e subsequente produção de membrana durante períodos de alto estresse muscular. Estudos preliminares indicam que a ingestão de HMB pode aumentar os ganhos de força, diminuir as concentrações de lipoproteína de baixa densidade, diminuir o dano muscular e aumentar a massa corporal magra durante períodos de intenso treinamento de resistência(Gallagher et al., 2000).

Bear et al*.* (2019) evidenciaram que o HMB e os suplementos contendo a substância melhoram a massa muscular e a força muscular em uma variedade de grupos clínicos, embora o tamanho do efeito encontrado tenha sido de reduzido a moderado. Além disso, a análise de subgrupos revelou fortes evidências para apoiar o uso de HMB para aumentar a força muscular.

Apesar do HMB estar disponível em SNO no mercado, informações sobre o seu metabolismo e uso para inibir o catabolismo ou promover o anabolismo em doentes renais em estágios avançados ainda são escassas. Nissen e Abumrad (1997) destacam que doses de 1,5 e 3g/dia de HMB por 3 semanas puderam auxiliar a prevenir parcialmente o dano muscular induzido pelo treinamento resistido, gerando maiores ganhos musculares. Gallagher et al*.* (2000) também analisaram os efeitos do HMB sobre a função renal. Durante o estudo, a urina foi analisada para avaliar se a suplementação de HMB teria algum efeito adverso na função renal. Não foram observadas alterações na excreção de glicose, proteínas, cetonas ou íons de hidrogênio em nenhum dos indivíduos participantes, sugerindo que o HMB não afeta adversamente o rim.

Por fim, Fitschen e colaboradores (2017)*,* em um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo e realizado com 35 pacientes em HD, não observaram efeito significativo da suplementação de HMB na composição corporal, densidade óssea, força, risco de queda ou qualidade de vida destes pacientes. Entretanto, na análise das concentrações plasmáticas de HMB, 5 dos 16 pacientes (31%) no grupo HMB foram considerados não aderentes ao tratamento aos 3 ou 6 meses, deixando o papel da suplementação de HMB nestes indivíduos ainda não completamente explorado.

**CONCLUSÃO**

A literatura estabelece que a sarcopenia é um importante distúrbio nutricional presente na DRC e na DRCT, devendo ser rotineiramente rastreada na prática clínica. As intervenções já consagradas nesses casos incluem dieta de alta qualidade e uso de SNO energética e proteica, combinada com exercício físico resistido. Intervenções farmacêuticas têm mostrado resultados promissores na sarcopenia relacionada à DRC em ambientes experimentais, mas ainda não são aplicadas na prática clínica devido à escassez de estudos. O uso do HMB, que demonstrou atenuar a perda muscular em idosos, tem sido estudado em pacientes em TRS, mas nesta revisão não encontramos evidências para seu uso rotineiro, não tendo sido comprovado até o momento seu benefício na composição corporal dos pacientes.

Considerando o grande impacto negativo dessa complicação na morbimortalidade, bem como na qualidade de vida de pacientes com DRC e DRCT, mais estudos seguem sendo extremamente necessários.

**PRINCIPAIS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Bear, D. E.; Langan, A.; Dimidi, E.; Wandrag, L.; Harridge, S. D. R.; Hart, N. et al. β-Hydroxy-β-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. **Am J Clin Nutr**. v.109, n.4, p.1119-1132, 2019.

Fitschen, P. J.; Biruete, A.; Jeong, J.; Wilund, K. R. Efficacy of beta-hydroxybeta-methylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients. **Hemodial Int**. v.21, n.1, p.107-116, 2017.

Gallagher, P. M.; Carrithers, J. A.; Godard, M. P.; Schulze, K. E.; Trappe, S. W. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, part II: effects on hematology, hepatic and renal function. **Med Sci Sports Exerc**. v.32, n.12, p.2116-2119, 2000.

Sabatino, A.; Cuppari, L.; Stenvinkel, P.; Lindholm, B.; Avesani, C. M. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far?. **J Nephrol**. v.34, n.4, p.1347-1372, 2020.