

Efeitos da suplementação com Vitamina-D em idosos sarcopênicos: uma revisão integrativa

Effects of Vitamin-D supplementation in sarcopenic elderly: an integrative review

Efectos de la suplementación de Vitamina-D en ancianos sarcopênicos: una revisión integrativa

Recebido: 08/09/2022 | Revisado: 16/09/2022 | Aceitado: 17/09/2022 | Publicado: 24/09/2022

Anna Júlia Hashizume de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9712-3063>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: annahashizumee@gmail.com

Giovanni Ferreira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-0892>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: giovanniferreira@unipam.edu.br

Lívia Paiva Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-2654>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: liviapaivaferreira@gmail.com

Ana Clara de Souza Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-4965>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: anaclaradesp@gmail.com

Alice Pereira Avellar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0681-2275>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: alice.p.avellar@hotmail.com

Beatriz Tassi Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-7033>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: biatassi@gmail.com

Izabella Andrade Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3568-1291>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: izabellaacastro@hotmail.com

Mariana Reis Rodrigues dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5363-3413>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: marianareispo@gmail.com

Nathalia Nascimento Consorte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4932-6530>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: naah.consorte@hotmail.com

Luciano Rezende dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2952-8218>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: lucianors@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A sarcopenia, definida inicialmente como a perda muscular esquelética, tem ganhado importância e o estudo dessa entidade vem mostrando a complexidade envolvida na sua fisiopatologia, assim como sua interação com outras vias metabólicas, como a da vitamina-D. A perda de massa muscular aumenta em conjunto com o avanço da idade, assim como a concentração de vitamina-D tende a ser menor em idades avançadas. A atualização sobre as interações da vitamina-D na função muscular e seus benefícios acerca da saúde muscular, sobretudo de idosos sarcopênicos, é importante para elucidar possíveis condutas clínicas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, que buscou responder quais os efeitos da suplementação com vitamina-D em idosos sarcopênicos, nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (Scielo). **Resultados e Discussão:** A hipovitaminose de vitamina-D parece influenciar diretamente na fisiopatologia da sarcopenia e na função muscular. A sua suplementação parece trazer benefícios como aumento da massa e da força muscular e melhora na instabilidade postural, o que pode influenciar na diminuição do risco de quedas e na mortalidade de pacientes idosos. Contudo, um consenso ainda não foi estabelecido, devido a

divergências nas variáveis estudadas. *Conclusão:* Evidências parecem convergir para a ideia de que efeitos benéficos são observados principalmente naqueles pacientes acima de 65 anos e com níveis de vitamina-D abaixo de 30nmol/L, suplementando a partir de 700 - 1000 UI/dia.

Palavras-chave: Vitamina-D; Suplementação nutricional; Sarcopenia; Idosos.

Abstract

Introduction: Sarcopenia, initially defined as skeletal muscle loss, has gained importance and the study of this entity has shown the complexity involved in its pathophysiology, as well as its interaction with other metabolic pathways, such as vitamin-D. The loss of muscle mass increases in conjunction with advancing age, as the concentration of vitamin-D tends to be lower at advanced ages. The update on the interactions of vitamin-D on muscle function and its benefits on muscle health, especially in sarcopenic elderly people, is important to elucidate possible clinical approaches. *Methodology:* This is an integrative review, which sought to answer the effects of vitamin-D supplementation in sarcopenic elderly, in the following databases: Virtual Health Library (BVS), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (Scielo). *Results and Discussion:* Vitamin-D hypovitaminosis seems to directly influence the pathophysiology of sarcopenia and muscle function. Its supplementation seems to bring benefits such as increased muscle mass and strength and improvement in postural instability, which may influence the reduction of the risk of falls and mortality in elderly patients. However, a consensus has not yet been established, due to divergences in the variables studied. *Conclusion:* Evidence seems to converge to the idea that beneficial effects are observed mainly in those patients over 65 years of age and with vitamin-D levels below 30nmol/L, supplementing from 700 - 1000 IU/day.

Keywords: Vitamin-D; Dietary supplements; Sarcopenia; Aged.

Resumen

Introducción: La sarcopenia se definió inicialmente como la pérdida de músculo esquelético. El estudio de esta entidad ha puesto de manifiesto la complejidad de su fisiopatología, así como su interacción con otras vías metabólicas, como la vitamina-D. La pérdida de masa muscular aumenta con la edad, ya que la concentración de vitamina D tiende a ser menor en edades avanzadas. La actualización sobre las interacciones de la vitamina D en la función muscular y sus beneficios en la salud muscular, especialmente en ancianos sarcopénicos, es importante para dilucidar posibles enfoques clínicos. *Metodología:* Se trata de una revisión integradora, que buscó responder los efectos de la suplementación con vitamina D en ancianos sarcopénicos, en las siguientes bases de datos: Virtual Health Library (BVS), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE) y Scientific Electronic Library Online (Scielo). *Resultados y Discusión:* La hipovitaminosis por vitamina D parece influir directamente en la fisiopatología de la sarcopenia y la función muscular. Su suplementación parece traer beneficios como aumento de la masa y fuerza muscular y mejora de la inestabilidad postural, lo que puede influir en la reducción del riesgo de caídas y mortalidad en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, aún no se ha establecido un consenso, debido a las divergencias en las variables estudiadas. *Conclusión:* La evidencia parece converger a la idea de que los efectos beneficiosos se observan principalmente en aquellos pacientes mayores de 65 años y con niveles de vitamina D por debajo de 30 nmol/L, suplementando de 700 a 1000 UI/día.

Palabras clave: Vitamina-D; Suplementos nutricionales; Sarcopenia; Anciano.

1. Introdução

A sarcopenia foi inicialmente descrita por Rosenberg, em 1989, como a perda muscular esquelética, que acontece com o envelhecimento. Portanto, considera-se a sarcopenia como um termo novo, mas que vem ganhando muita importância devido ao envelhecimento da população mundial. Desse modo, com o desenvolvimento científico acerca da sarcopenia e com a compreensão da complexidade envolvida nesse processo, observou-se que ela está diretamente relacionada a fragilidade, a instabilidade, ao risco de quedas e a mortalidade de idosos, em decorrência da redução na força muscular, na qualidade e na quantidade de músculo e na performance física. (Nishikawa et al., 2021).

Dessa maneira, de acordo com o segundo consenso da European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), publicado em 2019, classifica-se a sarcopenia em: (1) sarcopenia provável, quando observa-se apenas a redução da força muscular; (2) sarcopenia confirmada, quando a redução da força muscular é acompanhada pela qualidade ou quantidade muscular reduzida; (3) sarcopenia grave, quando além dos dois critérios da sarcopenia, acrescenta-se a performance física reduzida. Além disso, a sarcopenia é considerada como primária, quando está relacionada apenas ao avanço da idade; secundária, quando pode ser justificada por malnutrição, inatividade, iatrogenia ou alguma outra doença; aguda quando está presente a menos de seis meses e crônica a partir de seis meses (Cruz-Jentoft et al., 2019).

A fisiopatologia envolvida na sarcopenia é dividida em dois níveis, o orgânico e o celular. No orgânico, ocorre a redução das fibras musculares de contração rápida (que são as principais no processo de queda) e o acúmulo de tecido adiposo nos músculos; no celular estão envolvidos a disfunção mitocondrial, as miocinas, os processos inflamatórios e o funcionamento alterado das miofibrilas e das células satélites (Nishikawa et al., 2021). Sobre o tratamento, de acordo com o guideline internacional acerca da prática clínica na sarcopenia (ICFSR), publicado em 2018, a atividade física e a suplementação com proteína são as intervenções recomendadas; a reposição hormonal e intervenções farmacológicas ainda carecem de evidência; já a suplementação com vitamina-D, que tem apresentado tendências a resultados positivos, necessita de confirmações acerca dos seus efeitos para ser implementada como um dos tratamentos de primeira linha pela ICFSR (Dent et al., 2018).

A perda de massa muscular na quarta década de vida aproxima-se de 0,8% ao ano, processo que é acelerado a partir da sexta década, em que a perda pode chegar a 15% por década (Lancha et al., 2017). Em paralelo, fortes evidências demonstram que a deficiência de vitamina D na idade avançada, devido a menor exposição a luz solar, a redução da ingestão de alimentos que sejam fonte de vitamina D e pela redução da capacidade da pele em sintetizar vitamina D, contribui para a disfunção da saúde muscular (Garcia et al., 2019). Portanto, estima-se que a prevalência mundial da sarcopenia possa chegar a 22% em adultos acima de 65 anos, contudo esse valor pode alcançar 50% naqueles acima de 80 anos e também é mais pronunciado em idosos institucionalizados (Morley et al., 2014; Papadopoulou et al. 2020).

No Brasil, o estudo mais recente, que utilizou uma definição distinta daquela proposta pela EWGSOP2, diferenciando a sarcopenia (redução unicamente da massa muscular relacionada a idade), da dinapenia (diminuição de força muscular relacionada a idade, sem levar em consideração a massa muscular) e da sarcodinapenia (sarcopenia e dinapenia presentes), encontrou uma prevalência de 4,8%, 30,9% e 9,0%, respectivamente (Alexandre et al., 2018). Portanto, uma vez que os níveis de vitamina-D parecem exercer influência direta na saúde muscular, por meio de diferentes mecanismos, assim como a prevalência da sarcopenia e a redução dos níveis de vitamina-D concentram-se na mesma faixa etária, a atualização sobre as evidências acerca da suplementação dessa vitamina em pacientes idosos é fundamental para a consolidação dessa estratégia terapêutica na prática clínica.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os efeitos da suplementação com vitamina-D na saúde muscular de idosos sarcopênicos ?” Nela, observa-se o P: Idosos acometidos pela sarcopenia; I: Utilização de vitamina-D; C: Idosos sarcopênicos que não suplementaram vitamina-D; O: Alteração do curso da sarcopenia.

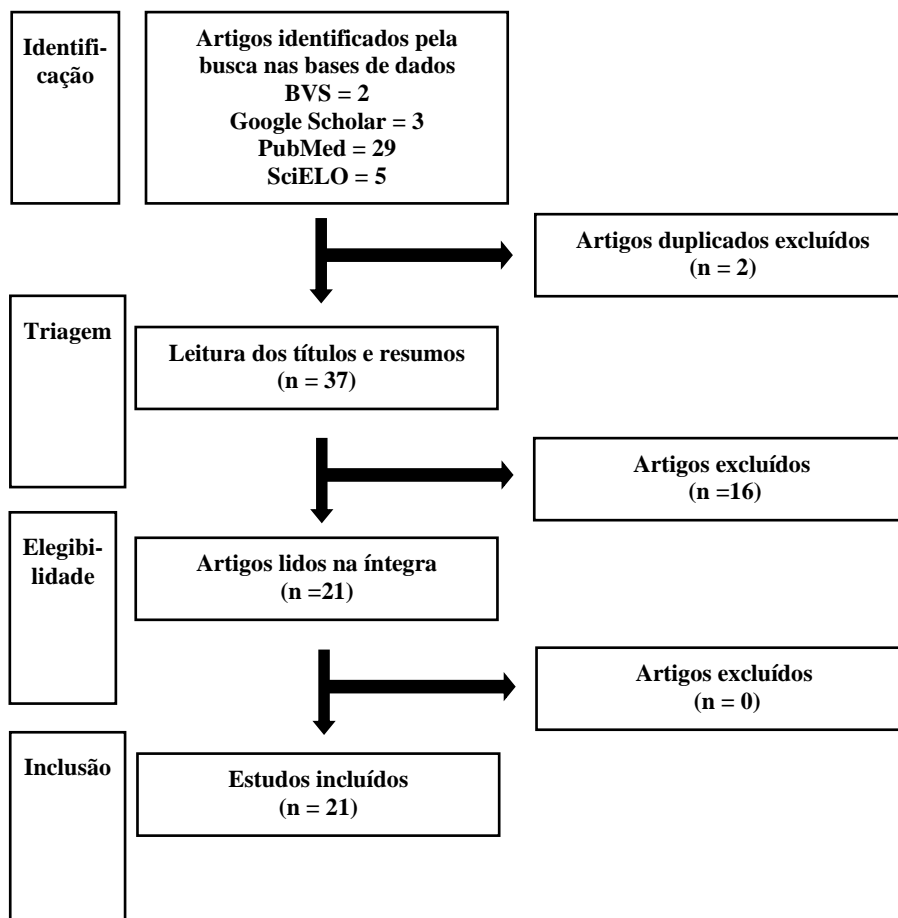
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: vitamina-D; senilidade; sarcopenia; suplementação alimentar. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de julho e agosto do ano de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos últimos 12 anos (2010 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque na saúde muscular, sobretudo em relação a sarcopenia, diante do uso da vitamina-D, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 37 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 16 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 21 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. O resumo da metodologia está descrito na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da metodologia utilizada.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Após a análise dos 21 artigos incluídos no estudo, os principais achados foram agrupados de maneira cronológica e sintetizada, com seu respectivo título e metodologia utilizada. (Quadro 1).

Quadro 1: Principais achados nos estudos analisados.

| Título | Ano | Estudo | Achados Principais |
|--|------|---------------------|---|
| Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. | 2015 | Revisão Integrativa | A relação entre a vitamina-D e a função muscular existe principalmente em pacientes idosos. A hipovitaminose está associada ao declínio da função muscular; |
| Vitamin D: Musculoskeletal health. | 2016 | Revisão integrativa | Suplementação com vitamina-D em níveis que variam de 800 até 4000 UI/dia apresentou efeitos positivos principalmente naqueles indivíduos com o nível sérico de 25(OH)D <30nmol/L e acima de 65 anos. |
| Vitamin D and Muscle Function | 2017 | Revisão Integrativa | Adultos mais velhos que apresentam nível sérico de 23(OH)D <40nmol/l parecem ser favoráveis aos efeitos benéficos da suplementação com vitamina-D entre 800 a 1000 UI/dia, reduzindo o risco de quedas e aumentando a performance muscular. |
| Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia and muscle atrophy. | 2018 | Revisão Integrativa | A deficiência de vitamina-D demonstra importância no desenvolvimento da sarcopenia, principalmente devido as alterações na expressão de VDR no tecido muscular; |
| Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. | 2019 | Revisão Integrativa | A suplementação com vitamina-D poderia reduzir a produção de ROS, aumentar a expressão do gene VDR e o conteúdo de proteína, inibir a atrofia muscular e melhorar a função mitocondrial; |
| An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline. | 2018 | Revisão Integrativa | Suplementação com vitamina-D deve ser considerada em busca da melhor performance em pacientes idosos e a melhora da força muscular tende a ser observada em idosos frágeis. A suplementação buscando a melhora do risco de queda para indivíduos sem osteoporose e sem deficiência de vitamina-D residentes em comunidade e maiores de 65 anos não é recomendada. |
| Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. | 2019 | Revisão Integrativa | A suplementação com vitamina-D parece ser efetiva para a prevenção e tratamento da sarcopenia, contudo os níveis séricos ideais na idade avançada ainda não estão bem definidos, em grande parte devido a heterogeneidade dos estudos observacionais e experimentais. |
| Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and Leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. | 2019 | Estudo Experimental | A suplementação de vitamina-D (800 UI/dia) associada ao whey enriquecido com leucina, durante 13 semanas em idosos sarcopênicos, com mais de 65 anos e com perfil inflamatório crônico de baixo grau, mostrou atenuação da progressão do perfil inflamatório e ganho de massa muscular nesses idosos com limitações na mobilidade. |
| Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. | 2020 | Revisão Integrativa | A suplementação com vitamina-D aparenta ser benéfica por meio da supressão da atrofia muscular, sobretudo em pacientes idosos e obesos; a melhora na força muscular é controversa; |
| Systemic ablation of vitamin D receptor leads to skeletal muscle glycogen storage disorder in mice. | 2022 | Estudo Experimental | Ratos com ablação dos VDR (sem sinalização da vitamina-D) apresentaram problemas com o armazenamento de glicogênio no músculo esquelético, o que leva a privação de energia muscular; além de efeitos negativos sistêmicos na homeostase da glicose, proteostase deficiente e atrofia muscular; |
| Influences of Vitamin D and Iron Status on Skeletal Muscle Health: A Narrative Review. | 2022 | Revisão Narrativa | A deficiência de vitamina-D pode ocorrer frequentemente associada a deficiência de ferro. A associação das duas aparenta poder aumentar o perfil inflamatório de maneira sinérgica e o risco da fragilidade em idosos. |

| | | | |
|---|------|---------------------|---|
| The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. | 2022 | Revisão Integrativa | O eixo vitamina-D/VDR tem um papel fundamental no desenvolvimento da sarcopenia, por meio da proteólise, disfunção mitocondrial, senescência celular e adiposidade. A dosagem de 1,25(OH)2D3 parece ser um melhor marcador para função muscular no que diz respeito a prever quanto a perda muscular induzida pela idade em relação a dosagem de 25(OH)2D3. |
|---|------|---------------------|---|

VDR: receptor de vitamina-D. Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

A sarcopenia é uma das consequências observadas no processo de senescência e seu desenvolvimento é influenciado por diversos mecanismos. Em primeiro lugar, a regeneração muscular, comandada pelas miofibrilas e pelas células satélites musculares tende a estar comprometida na idade avançada, pelo decréscimo do número e pela atrofia das miofibrilas, pelas alterações nas sinapses na junção neuromuscular e pela redução da função das células satélites. Em paralelo, a hipertrofia das miofibrilas, dependente da ativação da cascata iniciada com a fosforilação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), pode estar prejudicada mesmo quando a ingestão de aminoácidos é adequada, devido a uma sensibilidade reduzida do mTORC1 à leucina (que atua induzindo a síntese proteica) observada na idade avançada (Nishikawa et al., 2021).

Além disso, a tendência em desenvolver um estado de inflamação crônica dos idosos, principalmente as custas de IL-6 e TNF-alfa, assume um papel importante na sarcopenia, uma vez que as citocinas inflamatórias promovem disfunção mitocondrial (reduzindo a produção de ATP e elevando a concentração de ROS), que irá culminar em proteólise e apoptose do músculo esquelético. Esse cenário está mais pronunciado quando é concomitante a obesidade, caracterizando a obesidade sarcopênica. A obesidade sarcopênica apresenta pior prognóstico, visto que aumenta a infiltração de macrófagos no músculo esquelético, promovendo a redução da força e da função muscular e acúmulo de tecido adiposo ectópico. Ademais, evidências mostram que a ativação constante do sistema renina-angiotensina-aldosterona também pode contribuir para o desenvolvimento da fisiopatologia da sarcopenia, de maneira direta e indireta, o que indica que tanto a obesidade como a hipertensão arterial parecem ter papel na sarcopenia (Nishikawa et al., 2021).

A compreensão da fisiopatologia envolvida na sarcopenia é essencial para o entendimento da atuação da vitamina-D nessa condição. A função mais bem documentada da vitamina-D é sobre a regulação das concentrações de Ca^{2+} na circulação, na qual a deficiência leva ao raquitismo em crianças e à osteomalacia em adultos. Entretanto, tem sido provado que a deficiência de vitamina-D está associada diversas doenças, das quais inclui a sarcopenia, o que tem proporcionado maior atenção ao metabolismo dessa vitamina e sua atuação em outros tecidos (Uchitomi et al., 2020). Cerca de 80% da vitamina-D é sintetizada endogenamente, essa síntese ocorre em camadas profundas da epiderme, onde os raios ultravioleta B (UVB) irão converter o 7-deidrocolesterol (7-DHC) em pré-vitamina D, o restante da vitamina D é obtido por meio da dieta, em peixes e gema de ovo (vitamina D3 ou colecalciferol) ou cogumelos (vitamina D2 ou ergocalciferol) (Uchitomi et al., 2020).

No fígado, o metabolismo da vitamina-D sofre hidroxilação por uma enzima microsossomal da superfamília do citocromo P450, denominada CYP2R1, produzindo a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Essa pró-vitamina, acoplada a proteína de ligação a vitamina-D (DBP), é transportada a diversos tecidos, aonde será hidroxilada pela enzima CYP27B1 formando a 1,25(OH)2D ou calcitriol, que é a molécula metabolicamente ativa. Inicialmente acreditava-se que o processo de hidroxilação por CYP27B1 acontecia apenas no rim, contudo a descoberta da expressão extra-renal dessa enzima mostrou que pode ocorrer o aumento da concentração de calcitriol em diferentes locais. Nesses tecidos o calcitriol pode interagir com receptores de vitamina D (VDR) exercendo diversos efeitos metabólicos, o que aparenta ser um dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de disfunções e até doenças, como a sarcopenia, em cenários de deficiência de vitamina-D e/ou alterações na expressão de VDR no músculo esquelético (Bollen et al., 2022; Garcia et al. 2020).

O risco da deficiência de vitamina-D tem relação positiva com a idade, da mesma forma que a sarcopenia. Indivíduos idosos apresentam desregulação das funções da vitamina-D devido a alguns fatores, entre eles a menor sensibilidade ao calcitriol devido expressão reduzida de VDR no músculo esquelético; a síntese cutânea de vitamina-D prejudicada; a menor concentração de 7-DHC; a baixa exposição solar; a ingestão insuficiente de alimentos com vitamina-D; ao acometimento renal; a má absorção gastrointestinal. Em decorrência disso, a deficiência dos níveis séricos dessa vitamina tem sido fortemente associada a redução da força e da saúde muscular, particularmente devido ao acometimento das fibras do tipo II, e da capacidade física (Remelli et al., 2019).

Ante o exposto, diferentes maneiras pelas quais a vitamina-D pode regular a função muscular foram propostas, as quais envolvem: (1) pelo aumento da proteólise, via sinalização intracelular, sugerindo que a deficiência de 1,25(OH)₂D reduz a atividade de AMPK, Akt e mTOR; (2) pela facilitação da penetração do tecido adiposo no musculo esquelético, já que os baixos níveis de 25(OH)D₃ parecem aumentar os níveis de massa gorda, uma vez que o calcitriol poderia suprimir a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, fazendo com que a deficiência de vitamina-D provavelmente funcionasse como uma porta de entrada para o tecido adiposo dentro do tecido muscular; (3) pela disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, de forma que os níveis regulados de vitamina-D possam reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio; (4) pelo aumento da proteólise via sistema renina-angiotensina-aldosterona, já que níveis regulados de 25(OH)₂D parecem suprimir a expressão alterada de renina; além disso, em roedores sem o gene VDR observou-se hipertensão e elevado consumo de água (5) por alteração genética, visto que níveis ideais de vitamina-D parecem diminuir a expressão do gene FOXO1, que está pronunciado durante a atrofia muscular e é responsável por aumentar a degradação de proteínas via sistema ubiquitina-proteassoma, indução de autofagia e atrofia de mioblastos C2C12 (Dzik & Kaczor, 2019; Bollen et al., 2022).

Devido a diversidade de processos influenciados pela deficiência de vitamina-D e a expressão reduzida de VDR na idade avançada, diversas manifestações clínicas tem sido associadas, como o risco de quedas, a fragilidade, a instabilidade, a diminuição da força muscular e o baixo desempenho em testes de performance (Garcia et al., 2019). Uchitomi et al. realizaram a análise de diversos estudos; em um deles, mulheres com idade média de 78 anos fizeram o uso de vitamina-D oral, 4000/UI por dia, durante quatro meses e observou-se que a força muscular pode ser melhorada consideravelmente. O estudo encontrou ainda mais benefícios em mulheres com níveis de vitamina-D abaixo de 30 ng/ml e que a expressão de VDR pode ser aumentada em 30% e o tamanho das fibras musculares em 10%. Além disso, outros estudos analisados por esses autores, observaram que resultados positivos pareceram não ser limitados a indivíduos idosos e frágeis, condizendo com a ideia de que a vitamina-D poderia ser utilizada como um alternativa terapêutica para uma possível prevenção ao desenvolvimento da sarcopenia (Uchitomi et al., 2020).

Halfon et al. encontraram que a suplementação com vitamina-D melhora a força muscular quando o paciente possui nível sérico abaixo de 25nmol/L e que a faixa ideal parece estar sendo estabelecida em níveis acima de 50nmol/L, que corresponde a aproximadamente 20ng/ml de 25(OH)D. Indivíduos com os níveis de vitamina-D abaixo de 25nmol/L parecem possuir um risco elevado em 2.5 vezes para o desenvolvimento de sarcopenia, com a redução em 40% ou mais na força de preensão palmar e a perda de 3% ou mais da massa muscular num período de 03 anos, quando comparado com indivíduos com os níveis acima de 50nmol/L. Além disso, o prejuízo da hipovitaminose parece ser pronunciado em mulheres, o que poderia acentuar a importância da regulação dos níveis de vitamina-D nesse gênero. Em suma, o grupo mostrou que a suplementação com pelo menos 1000UI/dia pareceu trazer benefícios importantes, com a ressalva de que a maioria dos estudos que não mostraram benefícios analisaram populações com um padrão de níveis séricos de 25(OH)D previamente elevados, com médias que atingiram 80nmol/L (Halfon et al., 2015).

Ainda sobre um possível nível sérico ideal a ser mantido, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), em seu último consenso, evidenciou o benefício da suplementação com vitamina-D naqueles indivíduos acima de 65

anos, de forma que a manutenção dos níveis acima de 30ng/ml poderiam ser possivelmente benéficos em diversas condições, como na normalização dos níveis de paratormônio, na diminuição do risco de queda, no controle de doenças osteometabólicas e, sobretudo, na sarcopenia (Moreira et al., 2020).

Por conseguinte, o risco de quedas é um fator essencial a ser colocado em pauta, visto que está relacionado a mortalidade em idosos. As quedas têm relação direta com a função muscular, acrescido ao fato de que os níveis de vitamina-D interferem na densidade óssea e, portanto, no maior risco de fraturas e na mortalidade. Nesse sentido, o status da vitamina-D e o risco de fragilidade, em uma relação negativa, parece estar bem elucidado, contudo essa associação tende a ser pronunciada em mulheres, o que evidencia um efeito associado ao gênero que influencia sinergicamente no risco de quedas. Estima-se que o risco de fragilidade em mulheres acima de 69 anos, durante 4.5 anos de acompanhamento, foi consideravelmente maior naquelas que mantiveram os níveis de vitamina-D abaixo de 50nmol/L. Em vista disso, a suplementação com vitamina-D parece auxiliar a função muscular, o equilíbrio e o risco de quedas através da melhora da força de extensão do joelho e de preensão palmar, assim como na performance nos testes Get up and Go e no teste de caminhada de seis minutos, sendo uma alternativa a ser considerada nesse grupo de pacientes (Halfon et al., 2015; Uchitomi et al., 2020). Entretanto, outros estudos ainda não confirmam o benefício dessa suplementação para adultos acima de 65 anos que não cursem com osteoporose ou deficiência de vitamina-D já estabelecida, o que cria uma situação de dicotomia dentro de uma possível estratégia terapêutica de prevenção à sarcopenia (Tessier & Chevalier, 2018).

Um padrão ideal para o estabelecimento do status da vitamina-D em pacientes idosos, frágeis, sarcopênicos e obesos sarcopênicos ainda não está estabelecido por um consenso internacional, dado a heterogeneidade dos estudos quanto a diversos fatores. Entretanto, em análise das doses que mostram benefícios, diversos estudos parecem estar caminhando para doses semelhantes. Tessier & Chevalier observaram que doses diárias entre 800 e 1000UI suportaram efeitos benéficos no equilíbrio e na força muscular dos membros inferiores, com ou sem a suplementação de cálcio, especialmente em idosos acima de 65 anos e institucionalizados, já doses elevadas não demonstraram a mesma eficácia. (Tessier & Chevalier, 2018).

Por fim, Batthoa et al. observaram, também, benefícios para aqueles acima de 60 anos no intervalo de 800 a 1000UI/dia; porém evidências sugerem benefícios em até 4000UI/dia quanto a melhora na força muscular de membros inferiores e superiores; acerca do risco de quedas, o intervalo entre 700 e 1000UI dia parece trazer benefícios; em síntese, o estudo demonstrou, em consonância com outros trabalhos, que os efeitos da suplementação estão pronunciados em pacientes com níveis de vitamina-D abaixo de 30nmol/L e acima de 65 anos de idade (Bhattoa et al., 2017).

5. Conclusão

A função muscular é claramente influenciada pela concentração sérica de vitamina-D por meio de diversos mecanismos, sobretudo na idade avançada e na condição de sarcopenia. Em decorrência disso, a suplementação dessa vitamina parece trazer uma série de benefícios, como a melhora da instabilidade postural, a redução do risco de quedas, o aumento da força muscular e melhora na performance, possivelmente podendo atuar como um fator de prevenção e tratamento da sarcopenia. Um consenso acerca dessa suplementação ainda não está estabelecido na literatura, entretanto evidências parecem convergir para a ideia de que as alterações positivas são observadas principalmente naqueles pacientes acima de 65 anos e com níveis de vitamina-D abaixo de 25nmol/L, de maneira que as doses a partir de 700 - 1000 UI/dia foram as mais documentadas, porém, com menos evidências, melhoras significativas também foram observados em doses maiores (4000 UI/dia) e em pacientes com a concentração de vitamina-D entre 25nmol/L e 50nmol/L.

As inúmeras disparidades entre os estudos com a suplementação de vitamina-D em idosos, como a duração, os níveis séricos médios já apresentados pelos pacientes antes da intervenção, as características físicas dos pacientes e a dose administrada são responsáveis por dificultar a comparação entre os trabalhos e a obtenção de um consenso. Por isso, é

fundamental o desenvolvimento de mais estudos na área que busquem padronizar a amostra e a intervenção, reduzindo as disparidades, para que os efeitos observados pela suplementação de vitamina-D em idosos sarcopênicos sejam melhores elucidados em trabalhos futuros.

Referências

- Alexandre, S. T., Duarte, O. A. Y., Santos, F. L. J., & Lebrão, L. M. (2018). Prevalência e fatores associados à sarcopenia, dinapenia e sarcodinapenia em idosos residentes no Município de São Paulo – Estudo SABE. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 21 (02). <https://doi.org/10.1590/1980-549720180009.supl.2>
- Bhattoa, H. P., Konstantynowicz, J., Laszcz, N., Wojcik, M., & Pludowski, P. (2017). Vitamin D: Musculoskeletal health. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 18(3), 363–371. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9404-x>
- Bollen, S. E., Bass, J. J., Fujita, S., Wilkinson, D., Hewison, M., & Atherton, P. J. (2022). The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. *Cellular signalling*, 96, 110355. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110355>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Das, A., Gopinath, S. D., & Arimbasseri, G. A. (2022). Systemic ablation of vitamin D receptor leads to skeletal muscle glycogen storage disorder in mice. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(1), 467–480. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12841>
- Dawson-Hughes B. (2017). Vitamin D and muscle function. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 173, 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.018>
- De Castro, G. C. L. (2011). O sistema endocrinológico da vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>
- De Souza, T. M., Da Silva, D. M., & De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Dent, E., Morley, J. E., Cruz-Jentoft, A. J., Arai, H., Kritchevsky, S. B., Guralnik, J., Bauer, J. M., Pahor, M., Clark, B. C., Cesari, M., Ruiz, J., Sieber, C. C., Aubertin-Leheudre, M., Waters, D. L., Visvanathan, R., Landi, F., Villareal, D. T., Fielding, R., Won, C. W., Theou, O., & Vellas, B. (2018). International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(10), 1148–1161. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
- Dzik, K. P., & Kaczor, J. J. (2019). Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European journal of applied physiology*, 119(4), 825–839. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>
- Garcia, M., Seelaender, M., Sotiropoulos, A., Coletti, D., & Lancha, A. H., Jr (2019). Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 60, 66–69. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.031>
- Lancha, A. H., Jr, Zanella, R., Jr, Tanabe, S. G., Andriamihaja, M., & Blachier, F. (2017). Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss. *Amino acids*, 49(1), 33–47. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2355-4>
- Lieberman, K., Njemini, R., Luiking, Y., Forti, L. N., Verlaan, S., Bauer, J. M., Memelink, R., Brandt, K., Donini, L. M., Maggio, M., Mets, T., Wijers, S., Sieber, C., Cederholm, T., & Bautmans, I. (2019). Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. *Aging clinical and experimental research*, 31(6), 845–854. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01208-4>
- Moreira, A. C., Ferreira, S. E. C., Madeira, M., Silva, C. C. B., Maeda, S. S., Batista, C. M., Bandeira, F., Borba, C. Z. V., & Lazaretti-Castro, M. (2020). Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(4). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000258>
- Morley, J. E., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2014). Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 5(4), 253–259. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0161-y>
- Nishikawa, H., Fukunishi, S., Asai, A., Yokohama, K., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *International journal of molecular medicine*, 48(2), 156. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4989>
- Papadopoulou, S. K., Tsintavis, P., Potsaki, P., & Papandreou, D. (2020). Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of nutrition, health & aging*, 24(1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1267-x>
- Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*, 11(12), 2861. <https://doi.org/10.3390/nu11122861>
- Shoemaker, M. E., Salmon, O. F., Smith, C. M., Duarte-Gardea, M. O., & Cramer, J. T. (2022). Influences of Vitamin D and Iron Status on Skeletal Muscle Health: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(13), 2717. <https://doi.org/10.3390/nu14132717>
- Tessier, A. J., & Chevalier, S. (2018). An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline. *Nutrients*, 10(8), 1099. <https://doi.org/10.3390/nu10081099>
- Uchitomi, R., Oyabu, M., & Kamei, Y. (2020). Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients*, 12(10), 3189. <https://doi.org/10.3390/nu12103189>