



Quais fatores estão associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos residentes na comunidade?

Which factors are associated with sarcopenia and frailty in elderly persons residing in the community?

Ana Paula Pillatt¹
Rutiana Silva Patias²
Evelise Moraes Berlezi³
Rodolfo Herberto Schneider¹

Resumo

Objetivo: aprofundar os conhecimentos sobre os fatores associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos residentes na comunidade. **Método:** trata-se de uma revisão sistemática integrativa realizada a partir das recomendações do PRISMA, de artigos publicados no período de 2012 a março de 2017 nas bases eletrônicas PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, CINAHL e Springer com os seguintes descritores *frail elderly* (idoso fragilizado), *sarcopenia* (sarcopenia) e *etiology* (etiologia) e seus respectivos sinônimos. Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois pesquisadores, conforme os critérios de elegibilidade e os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica. **Resultados:** os resultados desta pesquisa evidenciam que a fragilidade pode estar associada à sarcopenia, ao baixo nível sérico de vitamina D, à anemia, ao hipertireoidismo subclínico em homens e a maior evolução para osteoporose em mulheres. Também foi observada a associação da sarcopenia com a idade avançada e piora nos aspectos qualidade de vida, capacidade física-funcional, estado nutricional e comorbidades, assim como aumento do risco de morte em idosos sarcopênicos. **Conclusão:** esta revisão sistemática evidenciou que os baixos níveis séricos de vitamina D estão associados à fragilidade e aos fatores que predispõe esta condição. Portanto salienta-se a importância do acompanhamento dos níveis séricos desta vitamina na população idosa e sugere-se a realização de novos estudos relacionados à suplementação da mesma em idosos frágeis.

Palavras-chave: Idoso
Fragilizado. Sarcopenia.
Etiologia. Vitamina D.

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Escola de Medicina, Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Programa de graduação em Fisioterapia. Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Atenção Integral a Saúde. Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Número do Edital: 88882.164931-2014-01, Bolsa PROEX.

Correspondência
Ana Paula Pillatt
anapillatt@hotmail.com

Abstract

Objective: to broaden knowledge about the factors associated with sarcopenia and frailty in elderly persons residing in the community. **Method:** an integrative systematic review based on the PRISMA recommendations was carried out, using articles published from 2012 to March 2017 in the PubMed, SciELO, Virtual Health Library, CINAHL and Springer electronic databases with the following descriptors: frail elderly, sarcopenia and etiology and their synonyms. The articles identified by the initial search strategy were independently assessed by two researchers, according to the eligibility criteria, and the articles selected were evaluated for methodological quality. **Results:** the results of this survey show that frailty may be associated with sarcopenia, low serum vitamin D levels, anemia, subclinical hyperthyroidism in men, while the greatest evolution in women was for osteoporosis. An association between sarcopenia and advanced age was also observed, with worsening quality of life, physical-functional capacity, nutritional status and comorbidities, as well as an increased risk of death in sarcopenic elderly persons. **Conclusion:** this systematic review showed that low serum levels of vitamin D are associated with frailty and factors that predispose this condition. It is therefore important to monitor the serum levels of this vitamin in the elderly population, and it is suggested that new studies are carried out related to supplements of this vitamin in frail elderly persons.

Keywords: Frail Elderly.
Sarcopenia. Etiology.
Vitamin D.

INTRODUÇÃO

Durante o processo do envelhecimento ocorrem simultaneamente diversas alterações fisiológicas nos diferentes sistemas do corpo humano, associadas ao acúmulo de uma grande variedade de danos moleculares e celulares¹. Em relação ao sistema musculoesquelético, o envelhecimento acarreta degeneração neuronal central e periférica, atrofia muscular e o aumento do tecido adiposo no músculo, estas mudanças aumentam o risco de dependência e incapacidades² e favorecem o desenvolvimento do quadro de sarcopenia.

A sarcopenia foi descrita inicialmente por Rosenberg³, como uma redução da massa muscular global, que ocorre ao longo do envelhecimento. Atualmente, esta definição abrange a redução de força muscular e de desempenho físico, de acordo com o consenso publicado pelo Grupo Europeu de Trabalho sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas⁴. A sarcopenia acarreta diminuição da qualidade da contração muscular, força e coordenação dos movimentos, predispondo ao declínio funcional, gerando incapacidades e o aumento do risco para quedas e de mortalidade⁵.

A sarcopenia pode estar associada à fragilidade, como o observado no estudo de Mijnders et al⁶

que evidenciaram risco aumentado de 60% para sarcopenia entre idosos frágeis na faixa etária de 60 a 70 anos, sendo que entre os idosos não frágeis esse risco foi de 10%. Este mesmo estudo mostrou que em idosos com idades entre 80 e 90 anos há também um risco aumentado de 60% para sarcopenia; no entanto, não foi observada diferença entre os idosos frágeis e não frágeis.

A fragilidade vem sendo amplamente estudada nas últimas décadas, fazendo com que seus conceitos sofram modificações. As definições mais aceitas atualmente são as sugeridas por Rockwood *et al*⁷ que combinam fragilidade com deficiências e por Fried et al⁸ que definiram a síndrome da fragilidade como um declínio de energia que ocorre em espiral, embasado por um tripé de alterações relacionadas ao envelhecimento; composto por sarcopenia, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica⁹. Por se tratar de uma síndrome física, o fenótipo de fragilidade inclui perda de peso não intencional, fraqueza, baixa resistência e energia, lentidão e baixo nível de atividade física⁸. Assim como a sarcopenia, a fragilidade também é um fator preditivo para maior dependência e morte¹⁰.

A sarcopenia e a fragilidade são condições decorrentes de múltiplos fatores que desencadeiam eventos interligados numa relação de causa e efeito,

o que dificulta a abordagem terapêutica adequada e eficaz. Portanto, justifica-se a busca de evidências científicas sobre o tema que possam elucidar os fatores associados à sarcopenia e fragilidade e instigar hipóteses de causa e efeito, na perspectiva de guiar novas pesquisas que tenham como objetivo a proposição de tratamentos de maior resolutividade para essas condições. Neste contexto, o presente estudo teve por objetivo aprofundar os conhecimentos sobre os fatores associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos residentes na comunidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa, realizada a partir das recomendações do PRISMA¹¹, a qual foi registrada no *International prospective register of systematic reviews* através do código CRD42017079102. A questão norteadora para busca foi: quais fatores estão associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos na comunidade? A busca foi realizada em abril de 2017, a partir de artigos publicados no período de 2012 a março de 2017 nas seguintes bases eletrônicas: PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, CINAHL e Springer. Para a busca dos artigos foram utilizadas como descritores *frail elderly* (idoso fragilizado), *sarcopenia* (sarcopenia) e *etiology* (etiologia) e seus respectivos sinônimos, conforme o Quadro 1.

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente. A primeira etapa da seleção dos artigos foi pela leitura dos títulos e resumos. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, população idosa e textos que abordassem a etiologia da sarcopenia

ou fragilidade. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação dos artigos. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão narrativa, com intervenções terapêuticas, populações com condições ou doenças específicas e idosos hospitalizados ou institucionalizados. Após a primeira seleção e exclusão dos artigos duplicados, os pesquisadores leram os artigos na íntegra para extração de dados e análise da qualidade metodológica. Quando houve divergência na seleção, os avaliadores discutiram até chegar ao consenso.

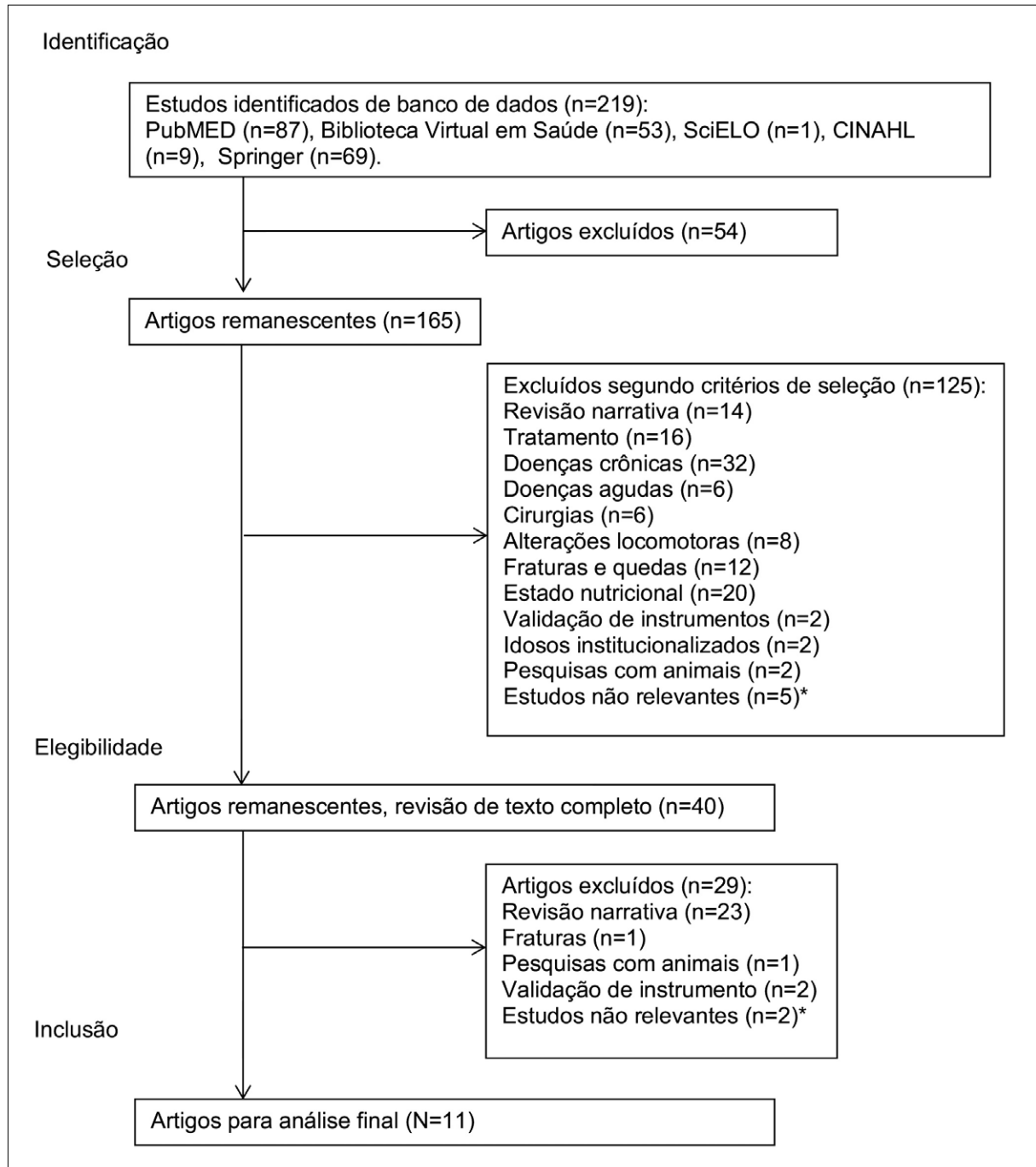
Na extração de dados dos artigos foi enfatizada a busca pelas seguintes informações: objetivo do estudo, tipo de estudo, amostra, local onde foi realizada a pesquisa; e analisados os principais resultados apresentados. Os artigos incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica através da escala de Loney et al¹² para estudos transversais avaliando aspectos referentes a validade do método, interpretação e aplicabilidade dos resultados; e pela Escala Newcastle-Ottawa¹³ para estudos de coorte através da avaliação da seleção da amostra, comparabilidade e desfecho dos resultados. As duas escalas possuem um escore máximo de oito pontos e valores maiores significam maior qualidade metodológica.

RESULTADOS

Foram selecionados 219 artigos nas bases eletrônicas PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, CINAHL e Springer. Após leitura inicial, foram selecionados 11 artigos para análise final. Os processos realizados na seleção dos artigos e os motivos de exclusão estão descritos na Figura 1.

Quadro 1. Estratégia de busca. Porto Alegre, RS, 2017.

	"Frail Elderly"[Mesh] OR "Elderly, Frail" OR "Frail Elders" OR "Elder, Frail" OR "Elders, Frail" OR "Frail Elder" OR "Functionally-Impaired Elderly" OR "Elderly, Functionally-Impaired" OR "Functionally Impaired Elderly" OR "Frail Older Adults" OR "Adult, Frail Older" OR "Adults, Frail Older" OR "Frail Older Adult" OR "Older Adult, Frail" OR "Older Adults, Frail"
AND	"Sarcopenia"[Mesh] OR "Sarcopenias"
AND	"Etiology" [Mesh] OR "Causality" OR "Causes" OR "Pathogenesis"



* Estudos que não traziam relação de causalidades com sarcopenia e fragilidade.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos. Porto Alegre, RS, 2017.

Na extração dos dados dos artigos selecionados realizada pelos pesquisadores, priorizou-se a busca pelos objetivos dos estudos, metodologias utilizadas, tamanho das amostras e sexo dos indivíduos, país

de realização das pesquisas (Quadro 2) e principais resultados de cada estudo, com maior relevância para aqueles dados estatisticamente significativos (Quadro 3).

Quadro 2. Descrição dos artigos selecionados para revisão integrativa. Porto Alegre, RS, 2017.

Autores (Ano) Referência	Objetivo	Tipo de estudo	Amostra	Local da pesquisa	Qualidade Metodológica
He, Liu, Tian, Papasiano, Hu, Deng (2016) ¹⁴	Investigar a relação entre sarcopenia e composição corporal e osteoporose em coortes de três raças diferentes.	Estudo transversal	17.891 indivíduos de ambos os sexos	EUA e China	5/8**
Virgini, Rodondi, Cawthon, Harrison, Hoffman, Orwoll, Ensrud, Bauer (2015) ¹⁵	Avaliar as associações entre disfunção subclínica da tireóide e fragilidade e os cinco subdomínios de fragilidade.	Estudo de coorte	1455 homens	Estados Unidos	6/8*
Beaudart, Reginster, Petermans, Gillain, Quabron, Locquet, Slomian, Buckinx, Bruyère (2015) ¹⁶	Avaliar a prevalência de sarcopenia e a relação entre sarcopenia e componentes sociodemográficos, clínicos e físicos.	Estudo transversal	534 indivíduos de ambos os sexos	Bélgica	5/8**
Corona, Andrade, Duarte, Lebrao (2015) ¹⁷	Explorar a relação entre anemia, concentração de hemoglobina e síndrome da fragilidade em idosos.	Estudo transversal	1256 indivíduos de ambos os sexos	Brasil	7/8**
Serra-Prat, Papiol, Monteis, Palomera, Cabré (2015) ¹⁸	Investigar a relação entre os níveis plasmáticos de grelina e a sarcopenia em idosos.	Estudo transversal	88 indivíduos de ambos os sexos	Espanha	4/8**
Sternberg, Levin, Dkaidek, Edelman, Resnick, Menczel (2014) ¹⁹	Examinar a relação entre fragilidade e osteoporose em mulheres idosas que vivem na comunidade.	Estudo de coorte	235 mulheres	Israel	6/8*
Chen, Yang, Chan, Lee, Lu, Huang (2014) ²⁰	Investigar a relação entre o nível sérico de selênio e a massa muscular esquelética em idosos da comunidade.	Estudo transversal	327 indivíduos de ambos os sexos	Taiwan	4/8**
Silva, Duarte, Santos, Wong, Lebrão (2014) ²¹	Examinar a prevalência e os fatores associados à sarcopenia em idosos residentes em São Paulo, Brasil.	Estudo transversal	1.149 indivíduos de ambos os sexos	Brasil	8/8**
Tieland, Brolsma, Rousseau, Loon, Groot (2013) ²²	Explorar a associação entre a ingestão de vitamina D e o estado sérico 25(OH)D com massa muscular, força e desempenho físico em uma população idosa pré-frágil e frágil.	Estudo transversal	127 indivíduos de ambos os sexos	Holanda	5/8**
Landi, Jentoft, Liperoti, Russo, Giovannini, Tosato, Capoluongo, Bernabei, Onder (2013) ²³	Avaliar o impacto da sarcopenia sobre o risco de morte por todas as causas em uma população de idosos frágeis que vivem em comunidade.	Estudo de coorte	197 indivíduos de ambos os sexos	Itália	6/8*
Arango-Lopera, Arroyo, Gutierrez-Robledo, Perez-Zepeda, Cesari (2013) ²⁴	Determinar a associação de sarcopenia e mortalidade em um grupo de idosos mexicanos.	Estudo de coorte	345 indivíduos de ambos os sexos	México	7/8*

* pontuação do artigo/pontuação total através da escala de Newcastle-Ottawa; ** pontuação do artigo/pontuação total através da escala de Loney.

Quadro 3. Principais resultados dos artigos selecionados para revisão integrativa. Porto Alegre, RS, 2017.

RESULTADOS			
Autores (Ano) Referência	Relações	Prevalência	OR/RR (IC95%)
He, Liu, Tian, Papiasiano, Hu, Deng (2016) ¹⁴		Com base na baixa massa muscular esquelética apendicular relativa como definição de sarcopenia, a prevalência de sarcopenia em indivíduos afro-americanos, caucasianos e chineses foi de 1,82, 3,87 e 1%, respectivamente. De acordo com a definição do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP), a prevalência de sarcopenia em indivíduos afro-americanos, caucasianos e chineses é de 1,40, 3,23 e 0,8%, respectivamente.	Indivíduos com sarcopenia definidos pela massa muscular esquelética apendicular relativa foram duas vezes mais propensos a ter osteopenia / osteoporose em comparação com os indivíduos normais (OR = 2,04; IC 95% 1,61-2,60). Da mesma forma, indivíduos com sarcopenia definido pelo EWGSOP foram 1,87 vezes mais propensos a ter osteopenia / osteoporose do que indivíduos normais (OR = 1,87; IC 95% 1,09- 3,20).
Virgini, Rodondi, Cawthon, Harrison, Hoffman, Orvoll, Ensrud, Brauer (2015) ¹⁵	A interação entre idade e função da tireóide subclínica foi sugestiva para significância nos critérios de exaustão ($p = 0,07$) e lentidão ($p = 0,09$). Após cinco anos de seguimento, o hipotireoidismo subclínico e o hipertireoidismo não estavam consistentemente associados ao estado geral de fragilidade ou aos componentes de fragilidade.		No início do estudo, os homens com hipertireoidismo subclínico apresentaram maior risco de fragilidade (OR = 2,48; IC 95% 1,15- 5,34). Homens com hipertireoidismo e com idade <74 anos tiveram maior risco para fragilidade e para diminuição de força. Não havia risco aumentado para os critérios de fragilidade separadamente.
Beaudart, Reginster, Petermans, Gillain, Quabron, Locquet, Slomian, Buckinx, Bruyère (2015) ¹⁶	Na comparação de indivíduos sarcopênicos com não sarcopênicos observou-se uma média maior de uso de fármacos regulares ($6,79 \pm 3,14$ versus $5,66 \pm 3,50$, $p = 0,01$), maior número de comorbidades ($5,14 \pm 2,72$ versus $4,21 \pm 2,44$, $p = 0,003$), mais problemas respiratórios ($p = 0,01$), problemas renais ($p = 0,025$) e tonturas ($p = 0,018$), maior taxa de hospitalização no ano anterior à visita ($31,5\%$ versus $27,9\%$, $p = 0,03$), maior quadro de mal nutrição ($p < 0,001$) e maior risco de desnutrição ($p < 0,001$), menor capacidade cognitiva ($p < 0,001$), pior qualidade de vida física relacionada à saúde ($p = 0,001$), maior risco de quedas, eram mais frágeis, apresentaram mais frequentemente cansaço para a realização de atividades diárias, menor massa de gordura e menor massa magra ($p < 0,001$).	Na população sarcopênica, 34,2% dos indivíduos também foram diagnosticados como frágeis e 47,9% como pré-frágeis versus respectivamente 12,6% e 47,9% na população não sarcopênica ($p = 0,03$ e $p = 0,81$, respectivamente).	

continua

Continuação do Quadro 3

RESULTADOS			
Autores (Ano) Referência	Relações	Prevalência	OR/RR (IC95%)
Corona, Andrade, Duarte, Lebrão (2015) ¹⁷	A concentração média de hemoglobina foi significativamente menor nos idosos frágeis (13,3g / dL versus 14,3g / dL nos não frágeis; $p < 0,001$).	A prevalência de anemia foi significativamente maior nos idosos frágeis (24,2% e 3,8%; $p < 0,001$).	Nos modelos de regressão totalmente ajustados, a anemia esteve fortemente associada à fragilidade (OR = 3,27, IC 95% 1,89-5,65; $p < 0,001$), e níveis mais baixos de hemoglobina foram associados a maior número de critérios de fragilidade.
Serra-Prat, Papiol, Montois, Palomera, Cabré (2015) ¹⁸	No grupo de idosos, os indivíduos com sarcopenia apresentaram níveis significativamente mais baixos de grelina do que aqueles sem sarcopenia (650 versus 899 pg mL ⁻¹ , $p = 0,036$), mas essas diferenças desapareceram ao estratificar por sexo. Indivíduos idosos sem sarcopenia apresentaram os mesmos níveis de grelina que os adultos jovens (899,3 vs. 899,6 pg mL ⁻¹).		
Sternberg, Levin, Dkaidek, Edelman, Resnick, Menczel (2014) ¹⁹	Não foi encontrada correlação entre Densidade Mineral Óssea e as escalas de fragilidade na linha de base. Uma associação foi encontrada entre a fragilidade na linha de base e osteoporose no seguimento em indivíduos que não apresentaram osteoporose na linha de base ($p = 0,0459$).	Após um ano 63,9% das mulheres que apresentaram fragilidade na linha de base apresentaram uma Densidade Mineral Óssea do quadril ($p = 0,0393$) e da coluna ($p = 0,0069$) menor do que as mulheres que não eram frágeis na linha de base.	
Chen, Yang, Chan, Lee, Lu, Huang (2014) ²⁰	A média estimada do nível sérico de selênio foi significativamente menor no grupo com baixa massa muscular comparado com o grupo normal após ajuste para confundidores (1,01 ± 0,03 μmol / L vs 1,14 ± 0,02 μmol / L, $p < 0,001$).		Os participantes com o selênio sérico no quartil mais baixo apresentaram risco de 4,62 vezes maior de possuir baixa massa muscular em comparação àqueles no quartil mais alto (OR= 4,62; IC 95% 2,11-10,10; $p < 0,001$).
Silva, Duarte, Santos, Wong, Lebrão (2014) ²¹	Idade avançada ($p < 0,001$), comprometimento cognitivo ($p < 0,014$), menor renda ($p < 0,036$), tabagismo ($p < 0,022$), desnutrição ($p < 0,001$) e risco para desnutrição ($p < 0,001$) foram fatores associados à sarcopenia.	A prevalência de sarcopenia foi de 16,1% nas mulheres e de 14,4% nos homens.	

continua

Continuação do Quadro 3

RESULTADOS			
Autores (Ano) Referência	Relações	Prevalência	OR/RR (IC95%)
Tieland, Brolsma, Rousseau, Loon, Groot (2013) ²²	O estado sérico de 25(OH)D foi associado com massa magra apendicular ($p = 0,05$) e com desempenho físico ($p = 0,035$) e mostrou uma tendência para uma associação positiva com massa magra da perna ($p = 0,08$). A velocidade da marcha (4,8 vs 6,3 s, $p = 0,01$) e a capacidade de levantar-se de uma cadeira (13,6 vs 16,6 s, $p = 0,02$) foram realizadas mais rapidamente e as pontuações de equilíbrio (3,5 vs 2,8 pontos, $p = 0,01$) foram maiores entre aqueles com níveis suficientes de 25(OH)D quando comparado aos indivíduos com níveis insuficientes.	53% dos participantes frágeis apresentaram um nível sérico de 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L.	
Landi, Jentoft, Liperoi, Russo, Giovannini, Tosato, Capoluongo, Bernabei, Onder (2013) ²³	Em comparação com os indivíduos sem sarcopenia, aqueles com diagnóstico de sarcopenia apresentaram maior probabilidade de deterioração funcional (1,3 versus 0,5, $p < 0,001$), menor índice de massa corporal (24,3 versus 26,7, $p < 0,001$), maior nível sérico de TNF- α (2,4 versus 1,5 pg/ml, $p = 0,01$).	Durante o seguimento de sete anos, 67,4% (29) dos participantes com sarcopenia morreram em comparação com 41,2% (63) dos indivíduos sem sarcopenia ($p < 0,001$).	Os participantes com sarcopenia apresentaram maior risco de morte em comparação com indivíduos não sarcopênicos, ajustado para idade, sexo, educação, atividades da vida diária, índice de massa corporal, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, número de doenças e nível de TNF- α (RR = 2,32; IC 95% 1,01–5,43).
Arango-Lopera, Arroyo, Gutierrez-Robledo, Perez-Zepeda, Cesari (2013) ²⁴		A sarcopenia estava presente em um número total de 116 (33,6%) indivíduos. Durante os três anos de acompanhamento, um total de 43 (12,4%) sujeitos morreram. O valor preditivo negativo para sarcopenia em relação à mortalidade foi de 90%.	Indivíduos que foram diagnosticados como sarcopênicos tiveram mais risco de morrer independentemente de outros fatores de risco conhecidos, como Doença Cardíaca Isquêmica, Atividades da vida diária, idade ou sexo (RR = 2,39; IC 95% 1,05–5,43; $p = 0,037$)

Na avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados realizada pelos dois pesquisadores (Quadro 2) os artigos obtiveram uma pontuação igual ou acima da média, o que representa uma boa qualidade metodológica de nível de evidência científica.

Os resultados mostram que a fragilidade está associada a diversos fatores como: sarcopenia¹⁶, baixo nível de vitamina D²², à anemia¹⁷, ao hipertireoidismo subclínico em homens¹⁵ e a maior evolução para osteoporose em mulheres¹⁹. Além disso, observa-se que a sarcopenia está associada a pior qualidade de vida¹⁶, a idade avançada²¹, a diminuição da capacidade física-funcional^{16,23} (maior risco de quedas, cansaço para a realização de atividades diárias e maior probabilidade de deterioração funcional), ao pior estado nutricional^{16,21,23} (má nutrição, risco de desnutrição, menor massa de gordura, menor massa magra e menor índice de massa corporal), ao aumento de comorbidades^{14,16,18,20,21,23} (problemas respiratórios, renais e tonturas, osteopenia e osteoporose, uso de fármacos, maior número de hospitalização, pior capacidade cognitiva, maior nível sérico de TNF- α , menor nível sérico de selênio e menor nível sérico de grelina); também a sarcopenia aumenta o risco de mortalidade^{23,24} -

DISCUSSÃO

As evidências dos artigos analisados mostram que os fatores que predispõem a fragilidade estão relacionados à disfunção imunológica, à desregulação neuroendócrina e às disfunções no sistema musculoesquelético. Dentre os distúrbios que ocorrem com estas disfunções, a vitamina D parece constituir-se em fator de risco para a fragilidade. Essa relação entre vitamina D e fragilidade pode ser explicada por três vias diferentes²⁵ relacionadas aos três pilares da fragilidade.

A primeira via é explicada através da regulação negativa entre os níveis de vitamina D e os marcadores inflamatórios²⁵ e sabe-se que a inflamação crônica e a ativação imune estão também relacionadas com a condição de fragilidade²⁶. Além disso, o déficit de vitamina D está associado à anemia inflamatória crônica, através da desregulação de liberação de citocinas pró-inflamatórias e da síntese de hepcidina²⁷, a qual é responsável pela absorção de ferro no

duodeno e sua liberação das células de estoque²⁸. Estudos comprovam a relação da fragilidade com elevados níveis séricos de Interleucina-6 associados a baixos níveis de hemoglobina e hematócrito²⁹ e um aumento de chance de idosos anêmicos desenvolverem fragilidade de 3,27 vezes¹⁷.

A segunda via está relacionada ao declínio de vitamina D e o hiperparatireoidismo secundário, uma vez que este distúrbio da tireóide aumenta os níveis de paratormônio (PTH) que tem sido associado à baixa função física e fragilidade^{30,31}. Além disso, a relação da deficiência de vitamina D e o PTH elevado também parece estar associada com a prevalência de sarcopenia. Pesquisas mostram que 41,2% das pessoas que apresentam níveis alterados de PTH apresentam sarcopenia; enquanto que esta prevalência diminui para 16,2% para populações com níveis normais ($p=0,046$)³². O estudo de Virgini et al¹⁵ também mostra a relação entre a fragilidade com outros hormônios como o Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e a Tiroxina livre circulante no sangue (T4), sendo que os autores observaram que há um aumento de chance de ocorrência de fragilidade em homens com hipertireoidismo subclínico de 2,48 vezes quando comparado com indivíduos sem alteração hormonal. Além dos hormônios já citados, um dos estudos selecionados salienta a relação do hormônio grelina com a sarcopenia, visto que os idosos sarcopênicos apresentaram níveis significativamente mais baixos de grelina do que aqueles sem sarcopenia¹⁸. A grelina é um estimulador de apetite e indutor do hormônio de crescimento (GH), os baixos níveis desse hormônio associado à anorexia do envelhecimento desencadeiam uma cascata de eventos que predispõem a chance de desenvolvimento de sarcopenia³³.

A terceira via explica os efeitos moleculares que a vitamina D pode exercer sobre o músculo esquelético³⁴, influenciando no fluxo de cálcio, na regulação interna de minerais e nas vias de sinalização de rotas anabólicas de proteínas^{35,36}. Desta forma, interfere na massa, na força e na qualidade da contração muscular em idosos²⁵ e ocasiona a presença de sarcopenia nesta população. A partir de regressões multivariadas, estudos têm mostrado que em idosos sarcopênicos o risco de morte é 2,39 vezes maior quando comparado a idosos não sarcopênicos, ajustado para doença cardíaca isquêmica, atividades

da vida diária, idade ou sexo²⁴; e 2,32 vezes maior quando ajustado para idade, sexo, educação, atividades da vida diária, índice de massa corporal, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, número de doenças e nível de TNF- α ²³. Além disso, o estudo de Beaudart et al¹⁶ mostra uma associação significativa entre fragilidade e sarcopenia; uma vez que, na população sarcopênica 34,2% dos indivíduos foram diagnosticados como frágeis enquanto apenas 12,6% encontravam-se nesta condição na população não sarcopênica ($p=0,03$).

Ainda, nesta revisão, pode-se observar que os estudos têm demonstrado relação entre fragilidade e osteoporose em mulheres¹⁹. Esta relação pode ser explicada por vias biológicas comuns para as duas condições, como o compartilhamento de marcadores inflamatórios através do aumento de proteína C reativa e da interleucina-6 associadas com fragilidade, osteoporose e sarcopenia^{37,38}. A outra via compartilhada pelos músculos e pelos ossos, corresponde a relação entre o PTH e o fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1)³⁹, os quais interferem na remodelação óssea⁴⁰ e na diminuição da massa muscular e força³⁸, e ambas interagem com a regulação de cálcio circulante. A vitamina D tem o papel modulador das bombas de cálcio no retículo sarcoplasmático e no sarcolema, regulando, dessa forma, as concentrações de cálcio muscular⁴¹, auxiliando na absorção intestinal de cálcio e interferindo na reabsorção óssea⁴². Ainda, salienta-se que idosos sarcopênicos estão 1,8 vezes mais propensos a desenvolver osteopenia e osteoporose¹⁴.

Com evidências científicas que mostram a relação entre vitamina D e fragilidade pode-se compreender que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) constituísse em um importante marcador biológico para fragilidade e deve ser considerado no acompanhamento de idosos. Para esta população considera-se como deficientes valores abaixo de 50 nmol/L⁴³; estudos mostram que níveis séricos abaixo deste valor estão associados ao declínio de massa magra apendicular e de desempenho físico²². Quanto à suplementação com vitamina D, como forma de prevenção ou de tratamento para fragilidade ainda não existem estudos intervencionistas com evidências sólidas neste foco, como constatado por uma revisão sistemática atual²⁵, apenas mostrou-se eficaz no ganho de força muscular⁴⁴. Desta forma

ainda são necessárias pesquisas estudem os efeitos da suplementação com vitamina D em idosos e as repercussões na fragilidade e sarcopenia, assim como estudos que busquem definir as modalidades de tratamento ideais, incluindo dose, modo de administração e duração.

A atenção primária é porta de entrada do Sistema Único de Saúde e tem como objetivo a prevenção de incapacidades que ocorrem no envelhecimento, melhorando, desta forma, os indicadores de saúde e promovendo o envelhecimento ativo⁴⁵. Portanto, salienta-se a importância da proposição de protocolos de avaliação das condições associadas ao quadro de fragilidade no idoso para o planejamento das ações em saúde, individual e coletiva, e detecção precoce de fragilidade; que pode evoluir para dependência e perda da autonomia.

Esta revisão sistemática traz como limitação a busca de artigos dos últimos cinco anos, visto que os temas sarcopenia e fragilidade são discutidos nos jornais científicos há mais tempo. Entretanto, através dos artigos selecionados reuniu evidências científicas que poderão subsidiar as equipes de saúde da atenção primária na prevenção da fragilidade da população idosa. Além disso, demonstra a importância de estudos epidemiológicos com o intuito de avaliar a prevalência, identificar fatores casuais de fragilidade; e, acompanhar a evolução e desfechos dessa condição na população brasileira; considerando que a maioria dos estudos é com idosos europeus e norte-americanos.

CONCLUSÃO

A fragilidade vem sendo associada a diversos fatores, sendo que nesta revisão destacaram-se a sarcopenia, o baixo nível de vitamina D, a anemia, o hipertireoidismo subclínico em homens e a maior evolução para osteoporose em mulheres. Também foi observada associação da sarcopenia com a idade avançada e piores nos aspectos: qualidade de vida, capacidade física-funcional, estado nutricional e comorbidades; e aumento do risco de mortalidade em idosos sarcopênicos.

Esta revisão sistemática evidenciou que os baixos níveis séricos de vitamina D estão associados à fragilidade e também interferem em fatores que

predispõe esta condição, portanto salienta-se a importância do acompanhamento dos níveis séricos desta vitamina na população idosa e sugerem-se novos estudos relacionados à suplementação da mesma em idosos frágeis. Ao nível de atenção primária, enfatiza-

se a relevância da avaliação das condições associadas ao quadro de fragilidade no idoso com o intuito de prevenir à instalação e evolução da fragilidade e suas repercussões na qualidade de vida do idoso e da sua família.

REFERÊNCIAS

- Chaves MM, Rodrigues ALP, Reis AP, Gerzstein, NC, Nogueira-Machado JA. Correlation between NADPH Oxidase and Protein Kinase C in the ROS Production by Human Granulocytes Related to Age. *Gerontology*. 2002;48(6):354-9.
- Izquierdo M, Cadore EL. Muscle power training in the institutionalized frail: a new approach to counteracting functional declines and very late-life disability. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1385-90.
- Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(5):1231-33.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4):412-23.
- Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38-53.
- Mijnarends DM, Schols JM, Meijers JM, Tan FE, Verlaan S, Luiking YC, et al. Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):301-8.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 1999;353(9148):205-6.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56.
- Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, org. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1487-502.
- Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6):392-7.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
- Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998;19(4):170-6.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Clin Epidemiol [Internet]*. 2017 [acesso em 22 set. 2017]:1-2. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
- He H, Liu Y, Tian Q, Papiasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2016;27(2):473-82.
- Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, Harrison SL, Hoffman AR, Orwoll ES, et al. Subclinical thyroid dysfunction and frailty among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4524-32.
- Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Gillain S, Quabron A, Locquet M, et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia: The SarcoPhAge study. *Exp Gerontol*. 2015;69:103-10.
- Corona LP, Andrade FCD, Duarte YAO, Lebrao ML. The Relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in Brazilian older adults. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(9):935-40.
- Serra-Prat M, Papiol M, Monteis R, Palomera E, Cabré M. Relationship between Plasma Ghrelin Levels and Sarcopenia in elderly subjects: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(6):669-72.
- Sternberg SA, Levin R, Dkaidek S, Edelman S, Resnick T, Menczel J. Frailty and osteoporosis in older women: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):763-8.
- Chen YL, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Lu CW, Huang KC. Low serum selenium level is associated with low muscle mass in the community-dwelling elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):807-11.

21. Silva AT, Duarte YA, Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(3):284-90.
22. Tieland M, Brouwer-Brolsma EM, Nienaber-Rousseau C, van Loon LJ, de Groot LC. Low vitamin D status is associated with reduced muscle mass and impaired physical performance in frail elderly people. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(10):1050-5.
23. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203-9.
24. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutierrez-Robledo LM, Perez-Zepeda MU, Cesari M. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):259-62.
25. Bruyère O, Cavalier E, Buckinx F, Reginster JY. Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):26-9.
26. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433-41.
27. Monlezun DJ, Camargo Jr CA, Mullen JT, Quraishi SA. Vitamin D status and the risk of anemia in community-dwelling adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):1-6.
28. Antunes AS, Canziani MEF. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):351-5.
29. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1268-71.
30. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MD, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*. 2013;42(3):352-9.
31. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5766-72.
32. Genaro PS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Secondary hyperparathyroidism and its relationship with sarcopenia in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(2):349-53.
33. Correa-Silva SR, Sá LBPC, Lengyel AJ. Ghrelina e secretagogos do hormônio de crescimento (GHS): modulação da secreção do hormônio de crescimento e perspectivas terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(5):726-33.
34. Walrand S. Effect of vitamin D on skeletal muscle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(2):127-34.
35. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Sarcopenia in postmenopausal women: is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015;82(1):56-64.
36. Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(1):74-81.
37. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Ann Rev Med*. 2000; 51:245-70.
38. Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: insights and interventions. *Cleveland Clin J Med*. 2005;72(12):1105-12.
39. Datta NS. Muscle-bone and fat-bone interactions in regulating bone mass: do PTH and PTHrP play any role? *Endocrine*. 2014;47(2):389-400.
40. Cherian J, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Dugue G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med*. 2005;26(3):181-201.
41. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):407-14.
42. Santos ML, Borges GF. Exercício físico no tratamento e prevenção de idosos com osteoporose: uma revisão sistemática. *Fisioter Mov*. 2010;23(2):289-99.
43. Institute of Medicine; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (editors). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington: National Academies Press; 2011.
44. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4336-45.
45. Martins AB, D'Avila OP, Hilgert JB, Hugo FN. Atenção primária a saúde voltada aos idosos: da teoria à prática. *Ciênc Saúde Colet*. 2014;19(8):3403-16.

Recebido: 06/09/2018

Revisado: 02/11/2018

Aprovado: 14/11/2018

