

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde e em Área Profissional da Saúde –

Programa Atenção Cardiovascular

Patrícia Bieger

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES
CRÔNICOS SOBRE COMPONENTES SARCOPÊNICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Porto Alegre

2018

Patrícia Bieger

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES
CRÔNICOS SOBRE COMPONENTES SARCOPÊNICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de conclusão de Residência apresentado a Residência Integrada Multiprofissional em Saúde e em Área Profissional da Saúde, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como requisito para obtenção de título de especialista em Atenção Cardiovascular.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza

Co-orientadora: Prof. Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry

Colaboradora: Camila Corrêa

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Bieger, Patrícia
Efeito da suplementação de testosterona em
pacientes crônicos sobre componentes sarcopênicos: uma
revisão sistemática e metanálise / Patrícia Bieger. --
2018.

51 f.

Orientador: Gabriela Corrêa Sousa.

Coorientador: Ingrid Dalira Schweigert Perry.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência multidisciplinar
em saúde - Nutrição - Atenção cardiovascular, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Doenças - Sarcopenia. 2. Doenças - Atrofia
muscular. 3. Compostos químicos e drogas -
Testosterona. I. Sousa, Gabriela Corrêa, orient. II.
Perry, Ingrid Dalira Schweigert, coorient. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Patrícia Bieger

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES
CRÔNICOS SOBRE COMPONENTES SARCOPÊNICOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de conclusão de Residência apresentado a Residência Integrada Multiprofissional em Saúde e em Área Profissional da Saúde, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como requisito para obtenção de título de especialista em Atenção Cardiovascular.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de residência, elaborado por Patrícia Bieger, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Atenção Cardiovascular.

Porto Alegre, 12 de dezembro de 2018.

Comissão Examinadora:

Prof^ª Dr^ª Graciele Sbruzzi

Nut. Ms. Oellen Franzosi

Prof^ª Dr^ª. Gabriela Corrêa Souza

DEDICATÓRIA

Ao meu irmão amado (*in memoriam*), que tanta falta me faz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família pelo apoio incondicional. Aos amigos pela compreensão durante os períodos de ausência. Às colegas da residência e hoje grandes amigas, Janayna Borba e Priscilla Saldanha, pela cumplicidade e amizade ao longo destes dois anos.

Ao meu namorado, Jackson Berwanger, pela paciência e compreensão pelos momentos ausentes; por todo amor, pelas palavras de apoio e amizade.

Agradeço especialmente à minha orientadora Prof. Gabriela Correa Souza pelo apoio na execução deste trabalho, pelo exemplo profissional, pelos ensinamentos e pela confiança. À co-orientadora, Prof. Ingrid Dalira Schweigert Perry, crucial para a conclusão deste trabalho.

À Camila Corrêa, que foi muito mais que colaboradora, obrigada por toda a aprendizagem proporcionada, apoio, paciência e tempo dedicados a mim. Agradeço também pelo bom humor e leveza durante a execução deste trabalho.

E a todos que de uma forma ou de outra estiveram presentes.

Resumo: A Sarcopenia é um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado com alterações musculares desfavoráveis no decorrer da vida, e está associada a pacientes cronicamente doentes. No entanto tem-se a necessidade de pautar terapêuticas baseadas em evidências relativas à eficácia da suplementação da testosterona sobre a redução dos componentes da sarcopenia em pacientes crônicos.

Objetivo: Revisar sistematicamente a efetividade da suplementação de testosterona comparado com placebo sobre componentes da sarcopenia em pacientes crônicos.

Métodos: A busca foi realizada em junho de 2018 por dois revisores independentes, nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase e Cochrane sem o estabelecimento de data de publicação ou idioma. Artigos foram primeiramente selecionados com base em seus títulos e resumos e após, por leitura integral. Desacordos foram avaliados por um terceiro revisor para avaliar o grau de concordância entre os dois revisores independente. Estudos elegíveis foram ensaios clínicos randomizados que incluíam indivíduos portadores de doenças crônicas e que avaliavam intervenção de suplementação de testosterona com alteração de massa muscular esquelética, força e desempenho muscular.

Resultados: Foram encontrados 1602 artigos na pesquisa inicial, dos quais 18 foram incluídos nesta revisão. Houve predominância de indivíduos do sexo masculino, na sua maioria portadores de diabetes mellitus tipo II (DMII), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença reumática ou respiratória em uso crônico de glicocorticóides. Dos 14 estudos que avaliaram a massa magra corporal total, 541 homens participaram dos ensaios incluídos na análise apresentando aumento da massa magra para o grupo intervenção, com intervalo de confiança (IC) de 95% [1.52 - 2.35]. A força de prensão manual (FPM) apresentou efeito de 0,33 [0.03 - 0.63] e $P=0.03$ com heterogeneidade de 0%; já a força do quadríceps demonstrou boa significância em relação ao tratamento com testosterona, apresentando maior aumento da força, com efeito de 13.92 [10.36 - 17.47], $P < 0,00001$. A capacidade funcional não apresentou resultados significativos devido à falta de efeito da intervenção

Conclusão: Os resultados sugerem que a testosterona produziu um aumento na massa muscular e na força em pacientes crônicos que participaram desta revisão sistemática e metanálise. No entanto os resultados da suplementação de testosterona em relação à capacidade funcional foram inconclusivos, sendo necessários mais estudos para elucidar esta questão.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores etiológicos relacionados à sarcopenia. Adaptado de Farshidfara, Shulginaa e Myrie, 2015.....	16
Figura 2 – Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos incluídos na revisão sistemática.....	44
Figura 3 – Gráfico de metanálise com estudos que avaliaram a massa magra corporal total por meio de DEXA ou bioimpedância.....	48
Figura 4 – Gráfico funil plot com análise do risco de viés de publicação.....	49
Figura 5 – Gráfico com análise de massa corporal magra conforme diferentes patologias.....	50
Figura 6 – Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da força de preensão manual através de dinamometria.....	51
Figura 7 – Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da força de quadríceps.....	51
Figura 8 - Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da capacidade funcional através de teste de caminhada de seis minutos.....	52
Figura 9 - Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da capacidade funcional através de teste levantar da cadeira	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Material Suplementar Eletrônico . Estratégia de pesquisa de literatura usada para o banco de dados PubMed	43
Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	45
Tabela 3 – Tabela de risco de viés dos artigos incluídos para revisão sistemática	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 SARCOPENIA: DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.3 ETIOPATOLOGIA.....	14
2.3.1 Força muscular.....	16
2.3.2 Massa muscular.....	17
2.3.3 Capacidade funcional.....	18
2.4 SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA.....	18
3 OBJETIVO.....	20
4 ARTIGO DE REVISÃO: “EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES CRÔNICOS COM COMPONENTES SARCOPÊNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”.....	21
4.1 PERÍODICO DE ESCOLHA.....	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA

A Sarcopenia é caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e força muscular, com risco de incapacidade funcional, morbidade, má qualidade de vida e mortalidade (SANTILLI et al, 2014; COOPER et al, 2012). É uma condição clínica que afeta milhões de adultos e idosos no mundo (ROSEMBERG, 2011; MORLEY et al, 2008; SAYER et al, 2005; MUSCARITOLI et al, 2010; GALE et al, 2006), reconhecida como um grande problema de saúde pública (BEAUDART et al, 2014; BRUYÈRE et al, 2016).

Apesar de a sarcopenia ser um distúrbio que afeta principalmente as pessoas idosas, ela também pode ser observada em pacientes mais jovens como em condições de desuso da musculatura, desnutrição, caquexia, osteopenia e doenças inflamatórias (SCHNEIDER et al, 2008).

Outras comorbidades podem estar também relacionadas ou causarem sarcopenia simultaneamente, como a obesidade, diabetes mellitus (DM), insuficiência cardíaca (IC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, entre outras (NAKAMURA et al, 2018; HOYOS et al, 2012; ZAMBONI et al, 2008; JENSEN et al, 2008; COSTA et al, 2015; JÄRVINEN et al, 2018); sendo uma consequência secundária da condição patológica exacerbando a perda de massa muscular, força e declínio funcional (KALYANI; CORRIERE; FERRUCCI, 2014).

A implementação de intervenções terapêuticas para reverter ou retardar a progressão dos componentes de sarcopenia, tem sido investigada em vários estudos observando-se importantes resultados em relação a programas de atividade de resistência, intervenções dietéticas, e abordagens farmacológicas (andrógenos) (CRUZ-JENTOFT et al, 2014; BAUER et al, 2015; BUKHARI et al, 2015; LY et al, 2001; ROLAND et al, 2011; GAGLIANO-JUCÁ et al, 2018).

Nos últimos anos tem-se atentado para a relevância de estudos clínicos no manejo dos componentes da sarcopenia com a utilização de testosterona. Carminiti et al (2009) observaram melhora da capacidade de exercício, força muscular e metabolismo da glicose em homens com insuficiência cardíaca crônica (ICC) moderadamente severa, com a terapia de

testosterona de ação prolongada. Sih et al (1997) relataram o aumento da força de preensão e da hemoglobina em homens hipogonádicos mais velhos, com diagnósticos de DM tipo II, artrite, hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre outras, após suplementação de testosterona. Já o aumento da massa muscular apendicular e total foi verificado em homens com cirrose, após terapia com testosterona durante seguimento de doze meses (SINCLAIR, 2016).

Sendo assim, ensaios clínicos randomizados sustentam boa relação entre os efeitos da testosterona no manejo dos componentes da sarcopenia relacionada a diferentes comorbidades como o DM tipo II, DPOC, IC e câncer. Os estudos referem que a testosterona promove melhorias clinicamente significativas como ganho de peso e de massa magra, além de melhora da força muscular, interferindo dessa forma, no desenvolvimento ou instalação da sarcopenia nesses pacientes.

1.2 JUSTIFICATIVA

A sarcopenia é um distúrbio muscular progressivo que apresenta grande impacto devida à sua ação incapacitante, preditiva morbidade, má qualidade de vida e mortalidade. De elevada prevalência em diferentes condições clínicas, sendo observada a presença de seus componentes como perda de massa muscular, diminuição da força e função em pacientes crônicos, particularmente nos estágios mais avançados da doença, é crescente o interesse terapêutico visando reduzir seu impacto.

Nesse contexto, tem-se observado o aumento de ensaios clínicos utilizando a suplementação de testosterona em pacientes crônicos apresentando componentes sarcopênicos, como forma de manejo farmacológico dos mesmos.

Tendo em vista a necessidade de pautar terapêuticas baseadas em evidências, essa revisão sistemática pode contribuir para localizar, avaliar criticamente e sintetizar o conjunto de evidências relativas à eficácia da suplementação da testosterona sobre a redução dos componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas.

1.3 HIPÓTESE

Partindo do princípio que é comum a perda de massa muscular seguida de diminuição da força e função em pacientes crônicos, particularmente nos estágios mais

avançados da doença, o tratamento com testosterona apresenta efetividade quanto a melhor desempenho dos pacientes em relação aos componentes da sarcopenia.

1.3.1 Hipótese verdadeira

O tratamento com testosterona apresenta efetividade quanto a melhor desempenho dos pacientes em relação aos componentes da sarcopenia.

1.3.1 Hipótese nula

O tratamento com testosterona não apresenta efetividade quanto a melhor desempenho dos pacientes em relação aos componentes da sarcopenia.

1.4 QUESTÃO DE PESQUISA

A suplementação de testosterona é efetiva no tratamento de componentes da sarcopenia (perda de massa muscular, força e função muscular) em pacientes com doenças crônicas?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SARCOPENIA: DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O termo sarcopenia (grego 'sarx' ou carne + 'penia' ou perda) tem sido proposto desde 1989 como uma condição clínica que se caracteriza com a perda de massa e força muscular, associada com a idade (ROSEMBERG, 2011). Na última década outros três consensos foram propostos para definição do diagnóstico de sarcopenia, pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups* (ESPEN-SIG); pela *International Working Group on Sarcopenia* (IWGS) e pela *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), sendo que esta última apresentou uma definição mais ampla com a determinação massa muscular esquelética, força muscular e desempenho muscular, possibilitando um melhor diagnóstico e fornecendo uma classificação de uma condição grave (MUSCARITOLI et al., 2010; CRUZ-JENTOFT et al, 2010; FIELDING et al., 2011; RIZZOLI et al, 2013).

Em sua mais nova publicação, o EWGSOP2 de 2018 define sarcopenia como um distúrbio muscular (insuficiência muscular) esquelético progressivo e generalizado com alterações musculares desfavoráveis no decorrer da vida. Utiliza baixa força muscular como componente primário para caracterizar sarcopenia, seguida de baixa quantidade ou qualidade muscular para confirmação do diagnóstico, e quando estes dois parâmetros, seguidos de baixo desempenho físico são detectados, caracteriza-se sarcopenia grave (CRUZ-JENTOFT et al, 2018).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Conforme sua definição, a prevalência de sarcopenia é relatada em até 29% em idosos que vivem na comunidade e até 33% em indivíduos que vivem em instituições de cuidados prolongados. A sarcopenia atinge cerca de 14% dos idosos entre 65 e 70 anos, e 53% naqueles acima dos 80 anos de idade; afetando mais de 50 milhões de pessoas atualmente e podendo alcançar mais de 200 milhões nos próximos 40 anos (CRUZ-JENTOFT et al, 2014; BISCHOFF-FERRARI et al, 2015).

Além de sua associação com o envelhecimento, a sarcopenia também está associada a doenças crônicas. Tem-se verificado um aumento da prevalência de sarcopenia em indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como doença renal crônica (DRC),

DPOC, câncer, entre outras (SOUZA et al, 2014; COSTA et al, 2018; SUGIYAMA et al, 2018)

Nos estágios iniciais da DRC, a sarcopenia pode afetar em torno de 12% destes indivíduos, observando-se uma associação entre os níveis de marcadores inflamatórios e massa corporal magra periférica (SOUZA et al, 2017). Já em pacientes com DRC em diálise, a prevalência de sarcopenia abrange aproximadamente 37% desta população (KIM et al, 2014), sendo a perda de massa magra correlacionada com maior morbidade e mortalidade, devido principalmente ao aumento das complicações cardiovasculares (FAHAL, 2013).

A sarcopenia em pacientes com DPOC tem acometido em torno de 10% a 25% destes indivíduos (BYUN et al, 2017; JONES et al, 2015), com alterações nos parâmetros de composição corporal (COSTA et al, 2018) associado a pior índice prognóstico de qualidade de vida e aumento da mortalidade (POLKEY, MOXHAM, 2011; TUNSUPON, MADOR, 2017).

Em estudo com pacientes com câncer gástrico metastático, a sarcopenia esteve presente em 89% dos indivíduos e 31% desenvolveram perda muscular durante a quimioterapia, afetando negativamente a sobrevida (SUGIYAMA et al, 2018). Järvinen et al (2018), também observaram baixa massa muscular esquelética em pacientes com câncer de esôfago (CE) avançado acometendo em torno de 85% dessa população com sarcopenia e correlacionando-a com baixa sobrevida.

2.3 ETIOPATOLOGIA

Existem diferentes fatores bem definidos na literatura envolvidos na gênese e evolução dos componentes de sarcopenia, os quais compreendem aspectos neuroendócrinos, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) e resistência à insulina; os fatores associados à idade os quais incluem hormônios sexuais, apoptose e disfunção mitocondrial; a nutrição inadequada ou mal absorção; o desuso abrangendo a inatividade física, imobilidade e gravidade zero; as doenças neurodegenerativas (perda de neurônios motores) (CRUZ-JENTOFT et al, 2010; DIZ et al; 2015) ou outras condições patológicas relacionadas secundariamente, como malignidade ou insuficiência avançada de órgãos (ZAMBONI et al, 2008; JENSEN et al, 2008; KALYANI; CORRIERE; FERRUCCI, 2014), desencadeando fatores inflamatórios (DIZ et al; 2015) (Figura 1).

Os componentes da sarcopenia sobrevivem de modificações anabólicas e catabólicas. O declínio de hormônios anabólicos como a testosterona, hormônio do crescimento (GH), insulina e IGF-1, reflete ao envelhecimento (PIERINE, NICOLA, OLIVEIRA, 2009). A redução do IGF-1 e GH diminui a síntese de proteína com aumento dos mediadores inflamatórios e consequentemente redução dos componentes anti-inflamatórios (BRITO et al, 2011).

A literatura relaciona os fatores inflamatórios com o aumento das citocinas pró – inflamatórias (IL-1, IL-6, e TNF- α), como a maior causa do catabolismo, causando apoptose e redução da quantidade, qualidade e funcionalidade do tecido muscular. As citocinas são proteínas que estimulam a transcrição do fator nuclear Kapa-B (FN- κ B), acarretam a redução da síntese proteica muscular e promovem a liberação de cortisol e catecolaminas a partir da glândula adrenal. TNF- α é altamente específico para estimular a proteólise da miosina de cadeia pesada (SCHAAP et al, 2006).

A inflamação também está relacionada à síndrome de resistência à insulina induzida por citocinas, especialmente a IL-6, apontada como fator agravante dos componentes de sarcopenia (ZHANG et al, 2013).

Em grande parte dos idosos a etiologia é multifatorial, não sendo possível caracterizar cada indivíduo como tendo uma condição primária ou secundária; sendo identificada como síndrome geriátrica multifacetada (ZAMBONI et al, 2008; JENSEN et al, 2008).

Além de sua associação com o envelhecimento, a sarcopenia também está relacionada à população cronicamente doente. Nesse grupo de pacientes apenas alguns dias de repouso ou imobilização podem comprometer a capacidade funcional e a resposta metabólica (Wall et al, 2013), acarretando no desenvolvimento de um crescente de citocinas pró-inflamatórias que levam à proteólise muscular (ZAMBONI et al, 2008; JENSEN et al, 2008), e consequentemente a atrofia da musculatura.

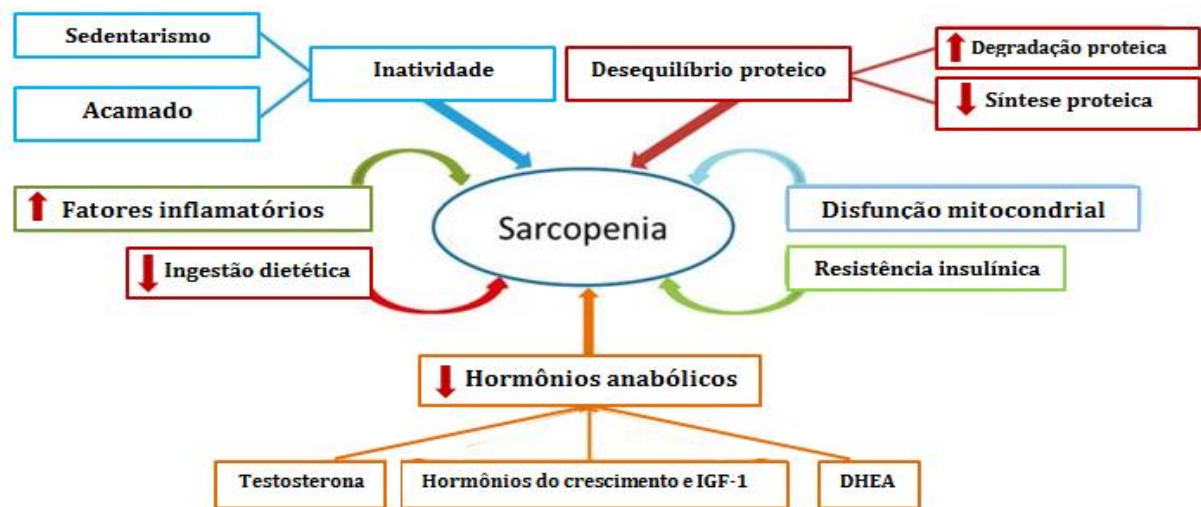


Figura 1 – Fatores etiológicos relacionados a sarcopenia. **Adaptado de Farshifara, Shulginaa e Myrie, 2015.**

2.3.1 Força muscular

Estudos mostraram que a força muscular atinge seu auge por volta dos 30 anos de idade e é devidamente conservada até os 50 anos. Durante a senectude (70 a 80 anos), ocorre redução da força muscular em torno de 20% a 40% quando comparados a indivíduos mais jovens. No entanto, um declínio da força ocorre entre os 50 e 60 anos de idade e evolui lentamente, com diminuição evidente a partir dos 60 anos, apresentando variações entre a musculatura abdominal e membros superiores e inferiores. Esta redução da força com o envelhecimento é atribuída principalmente à diminuição da massa muscular (DA SILVA PÍCOLI, DE FIGUEIREDO, PATRIZZI, 2017).

A redução da força e da potência muscular é resultante da diminuição da massa muscular, que levam à perda de equilíbrio, e culminam em maior ocorrência de quedas e fraturas. Há também limitação da prática de atividades diárias, como levantar-se da cadeira, carregar compras e abrir torneiras, necessitando um nível mínimo de força muscular (CRUZ-JENTOFT et al, 2010).

Em indivíduos com doenças crônicas como a DPOC, a disfunção músculo esquelética com diminuição da força de preensão palmar e da resistência, contribuem para a piora da função respiratória e cardíaca, a menor qualidade de vida e o risco de agravamento da doença

com consequente mortalidade (KOVARIK et al, 2017; VILARÓ et al, 2010; CORTOPASSI et al, 2011; PUHAN et al, 2013). Em pacientes neoplásicos, estudos demonstraram declínio significativo na força de preensão manual, e também diminuição da força muscular dos membros inferiores e superiores, relacionada à diminuição massa magra, acarretando em piora substancial da saúde (NAVIGANTE et al, 2013; OP DEM KAMP et al, 2013; FUKUSHIMA et al, 2018).

Um importante preditor de resultados negativos para os pacientes em relação à força muscular é a baixa força de preensão, tendo como desfechos maior tempo de internação hospitalar, aumento das limitações funcionais, declínio do estado de saúde e morte (IBRAHIM et al, 2016).

2.3.2 Massa muscular

O músculo esquelético é o tecido mais abundante do corpo. É responsável pela contração, pelas funções metabólicas e endócrinas, produção e secreção de peptídeos anabólicos e catabólicos, modulação da resistência insulínica, inflamação sistêmica e gasto energético. A perda muscular acarreta diferentes graus de disfunção, acometendo a qualidade de vida, independência, capacidade funcional, tolerância a tratamentos e sobrevida de pacientes cronicamente doentes (BIOLO, CEDERHOLM, MUSCARITOLI, 2014).

Segundo Wall et al (2014), o desuso da musculatura durante os primeiros cinco dias de imobilização impactam com uma perda rápida da massa e força do músculo esquelético, bem como em numerosas doenças crônicas e agudas que apresentam capacidade reduzida para estimular a síntese de proteína, desenvolvendo considerável atrofia (BIOLO et al, 2004). Esses grupos de pacientes são essencialmente vulneráveis, ressaltando-se a importância de minimizar a perda muscular ainda que em curtos períodos de repouso ou imobilização, em consequência de doença ou lesão (WALL et al, 2014).

A reabilitação física de pacientes gravemente doentes e os programas de treinamento físico para pacientes com doença crônica, constataram ser favoráveis para manter a massa muscular e propiciar benefícios aos desfechos clínicos (ENGELS et al, 2013; CRAMP & BYRON-DANIEL, 2012; ZAINULDIN et al, 2011).

2.3.3 Capacidade funcional

Conforme seu conceito, desempenho físico é definido como uma função de todo o corpo, mensurada objetivamente, referente à locomoção e que compreende não somente os músculos, mas também a função nervosa central e periférica, inclusive o equilíbrio (CRUZ-JENTOFT et al, 2018).

Em populações clinicamente comprometidas como em pacientes com doenças crônicas, poucos dias de repouso ou imobilização podem afetar a capacidade funcional e saúde metabólica, sendo necessário compreender a resposta ao desuso muscular e poder desenvolver intervenções nutricionais, de exercícios físicos e farmacológicas eficazes, amenizando uma menor capacidade funcional (WALL et al, 2014).

2.4 SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA

Tem-se verificado uma busca pela melhoria do manejo dos componentes da sarcopenia através de estratégias com abordagens farmacológicas para minimizar as ameaças à funcionalidade e à independência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LY et al, 2001; ROLAND et al, 2011; GAGLIANO-JUCÁ et al, 2018).

Evidências sugerem que a intervenção com testosterona contribui com potenciais benefícios na recuperação e manutenção da funcionalidade muscular, composição corporal e qualidade de vida em indivíduos sarcopênicos (SRINIVAS-SHANKAR et al, 2010; ATKINSON et al, 2010).

A testosterona é um esteroide sintetizado a partir do colesterol e convertido em metabólitos inativos no fígado, tendo sua ação exercida por meio de ligação e ativação do receptor de andrógenos (PAYNE & HALES, 2004). Segundo o Consenso Latino-Americano sobre DAEM, 2013, a testosterona é descrita como o principal hormônio sexual masculino com efeitos virilizantes e anabolizantes, promovendo crescimento de massa muscular e força, aumento da densidade e força óssea e estimulação do crescimento linear e maturação óssea.

Diferentes condições clínicas podem estar relacionadas ou causarem também exacerbação da perda de massa muscular, força e declínio funcional concomitantemente. Estudos sustentam boa relação entre a suplementação de testosterona e melhorias clinicamente significativas na composição corporal, desempenho físico e qualidade de vida do

paciente (WRIGHT, 2018; DOS SANTOS, 2016; SINCLAIR, 2016; DHINDSA, 2016; CASABURI, 2004).

Em um estudo randomizado com seguimento de doze meses, a terapia de deundecanoato de testosterona foi avaliada quanto à composição corporal de homens com cirrose e baixa testosterona sérica. Os resultados demonstraram aumento da massa muscular, e redução da massa gorda (SINCLAIR et al, 2016). Em outro estudo que investigou o efeito da administração de testosterona sobre a capacidade máxima de exercício, eficiência ventilatória e força muscular em pacientes idosos com ICC, resultados sugeriram melhora da capacidade de exercício, da força muscular e do metabolismo da glicose (CARMINIT, 2009).

3 OBJETIVO

3.1 GERAL

Revisar sistematicamente a efetividade da suplementação de testosterona sobre componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas.

4 ARTIGO DE REVISÃO: “EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES CRÔNICOS SOBRE COMPONENTES SARCOPÊNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”

4.1 PERÍODICO DE ESCOLHA

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Tipo de artigo: Artigos originais e de Revisão

Editor (es) Científico (s): Endocrine Society.

Área (s): Endocrinologia e Metabolismo.

Fator de Impacto: 5.789

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES CRÔNICOS
SOBRE COMPONENTES SARCOPÊNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Patrícia Bieger¹, Camila Correa², Ingrid Dalira Schweigert Perry³, Gabriela C Souza^{3,4}

¹Residência Multidisciplinar em Atenção Cardiovascular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, Brasil; ²Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Porto Alegre, Brasil; ³Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brasil; ⁴Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência:
Patrícia Bieger
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santa Cecília.
Porto Alegre – RS. CEP: 90035-903
Fone: 55 51 33598843
Email: pati_bieger@hotmail.com

Efeito da suplementação de testosterona em pacientes crônicos sobre componentes sarcopênicos: uma revisão sistemática e metanálise

Effect of testosterone supplementation in chronic patients on sarcopenic components: a systematic review and meta-analysis

Resumo:

Introdução: A Sarcopenia é um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado com alterações musculares desfavoráveis no decorrer da vida, e está associada a pacientes cronicamente doentes. No entanto tem-se a necessidade de pautar terapêuticas baseadas em evidências relativas à eficácia da suplementação da testosterona sobre a redução dos componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas.

Objetivo: Revisar sistematicamente a efetividade da suplementação de testosterona sobre componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas.

Métodos: A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase e Cochrane sem o estabelecimento de data de publicação ou idioma. Artigos foram primeiramente selecionados com base em seus títulos e resumos por dois revisores independentes e após, por leitura integral. Desacordos foram avaliados por um terceiro revisor para avaliar o grau de concordância e posteriormente avaliados por meio dos critérios de elegibilidade. Estudos elegíveis foram ensaios clínicos randomizados (ECRs) que incluíam indivíduos portadores de doenças crônicas e que avaliavam intervenção de suplementação de testosterona com alteração de massa muscular esquelética, força e desempenho muscular.

Resultados: Foram encontrados 1602 artigos na pesquisa inicial, dos quais 18 foram incluídos nesta revisão. Houve predominância de indivíduos do sexo masculino, na sua maioria portadores de diabetes mellitus tipo II (DMII), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença reumática ou respiratória em uso crônico de glicocorticóides. Dos 14 estudos que avaliaram a massa magra corporal total, 541 homens participaram dos ensaios incluídos na análise apresentando aumento da massa magra para o grupo intervenção, com intervalo de confiança (IC) de 95% [1.52 - 2.35]. A força de preensão manual (FPM) apresentou efeito de 0,33 [0.03 - 0.63] e $P = 0.03$ com heterogeneidade de 0%; já a força do quadríceps demonstrou boa significância em relação ao

tratamento com testosterona, apresentando maior aumento da força, com efeito de 13.92 [10.36 - 17.47], $P < 0,00001$ e 0% de heterogeneidade. A capacidade funcional não apresentou resultados significativos devido à falta de efeito da intervenção.

Conclusão: Os resultados sugerem que a testosterona produziu um aumento na massa muscular e na força em pacientes crônicos que participaram desta revisão sistemática e metanálise. No entanto os resultados da suplementação de testosterona em relação à capacidade funcional foram inconclusivos, sendo necessários mais estudos para elucidar essa questão.

Palavras-chave: Sarcopenia. Atrofia muscular. Testosterona.

INTRODUÇÃO

A Sarcopenia é definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado com alterações musculares desfavoráveis no decorrer da vida (CRUZ-JENTOFT et al, 2018). É caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e força e função muscular, com risco de incapacidade funcional, morbidade, má qualidade de vida e mortalidade (SANTILLI et al, 2014; COOPER et al, 2012). É uma condição clínica que afeta milhões de adultos e idosos no mundo (ROSEMBERG, 2011; MORLEY et al, 2008; SAYER et al, 2005; MUSCARITOLI et al, 2010; GALE et al, 2006), reconhecida como um grande problema de saúde pública (BEAUDART et al, 2014; BRUYÈRE et al, 2016).

Apesar de a sarcopenia ser uma doença que afeta principalmente as pessoas idosas, ela também pode ser observada em pacientes mais jovens como em condições de desuso da musculatura, desnutrição, caquexia, osteopenia e doenças inflamatórias (SCHNEIDER et al, 2008).

Outras comorbidades podem estar também relacionadas ou causarem sarcopenia simultaneamente, como a obesidade, DM, IC, DPOC, câncer, entre outras (NAKAMURA et al, 2018; HOYOS et al, 2012; ZAMBONI et al, 2008; JENSEN et al, 2008; COSTA et al,

2015; JÄRVINEN et al, 2018); sendo uma consequência secundária da condição patológica exacerbando a perda de massa muscular, força e declínio funcional (KALYANI; CORRIERE; FERRUCCI, 2014).

A implementação de intervenções terapêuticas para reverter ou retardar a progressão dos componentes de sarcopenia, tem sido investigada em vários estudos observando-se importantes resultados em relação a programas de atividade de resistência, intervenções dietéticas, e abordagens farmacológicas (andrógenos) (CRUZ-JENTOFT et al, 2014; BAUER et al, 2015; BUKHARI et al, 2015; LY et al, 2001; ROLAND et al, 2011; GAGLIANO-JUCÁ et al, 2018).

Nos últimos anos tem-se atentado para a relevância de estudos clínicos no manejo dos componentes da sarcopenia com a utilização de testosterona. Carminiti et al (2009) observaram melhora da capacidade de exercício, força muscular e metabolismo da glicose em homens com insuficiência cardíaca crônica (ICC) moderadamente severa, com a terapia de testosterona de ação prolongada. Sih et al (1997) relataram o aumento da força de preensão e da hemoglobina em homens hipogonádicos mais velhos, com diagnósticos de DM II, artrite, hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre outras, após suplementação de testosterona. Já o aumento da massa muscular apendicular e total foi verificado em homens com cirrose, após terapia com testosterona durante seguimento de doze meses (SINCLAIR, 2016).

Sendo assim, ensaios clínicos randomizados sustentam boa relação entre os efeitos da testosterona no manejo dos componentes da sarcopenia relacionada a diferentes comorbidades como o DM tipo II, DPOC, ICC e câncer. Os estudos referem que a testosterona promove melhorias clinicamente significativas como ganho de peso e de massa magra, além de melhora da capacidade funcional, interferindo dessa forma, no desenvolvimento ou instalação da sarcopenia nesses pacientes.

Tendo em vista a necessidade de pautar terapêuticas baseadas em evidências, essa revisão sistemática tem por objetivo avaliar e sintetizar o conjunto de evidências relativas à eficácia da suplementação da testosterona sobre a redução dos componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

A pesquisa foi conduzida no mês de junho de 2018, nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase e Cochrane, com resultados limitados a estudos clínicos, sem o estabelecimento de data de publicação ou idioma. Para realizar a busca nos bancos de dados, foram utilizadas as combinações dos seguintes descritores: ‘sarcopenia’, ‘muscular atrophy’ e ‘testosterone’. A estratégia de pesquisa completa usada para o banco de dados PubMed é mostrado no Material Suplementar Eletrônico (Tabela 1).

Numa primeira fase, os artigos foram selecionados com base em seus títulos e resumos por dois revisores independentes. As referências de artigos de revisão foram também analisadas, a fim de minimizar as chances de faltarem estudos de interesse. Não foram realizadas buscas em literatura cinza. Na segunda fase, os artigos selecionados foram separados para leitura integral e posteriormente avaliados por meio dos critérios de elegibilidade. Desacordos foram avaliados por um terceiro revisor e o coeficiente Kappa foi calculado para avaliar o grau de concordância entre os dois revisores independente, ($k= 0,71$).

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os artigos de ensaios clínicos randomizados que incluíam indivíduos adultos e idosos portadores de doenças crônicas e que avaliavam intervenção de suplementação de testosterona e placebo, e que possuíam ao menos um dos três componentes da sarcopenia, alteração de massa muscular esquelética, alteração de força muscular e alteração de desempenho muscular como desfechos. Foram excluídos os estudos que apresentavam os seguintes critérios: publicações duplicadas, estudo não localizado em texto completo e estudos que utilizassem base de dados.

Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos

As informações foram extraídas de modo independente por dois revisores através de uma planilha pré-construída. O EndNote versão Web foi utilizado para gerenciar as referências bibliográficas. Os dados extraídos incluíam: ano de publicação, população do estudo, presença de comorbidades, média de idade, tipo de hormônio, dose, via de

administração dados de composição corporal e desfechos. Foi extraída a diferença das médias entre os grupos de valores dos desfechos quando disponíveis e, em caso de ausência, foram extraídos valores iniciais e finais para os desfechos nos grupos intervenção e controle para estimativa da diferença de média, a fim de realizar a metanálise.

A qualidade dos estudos foi avaliada para cada grupo de desfecho avaliado de acordo com os critérios de risco para viés através da ferramenta Risk of Bias in randomized trials - RoB2 tool, da Cochrane, que avalia 5 domínios dos ensaios clínicos, categorizados em “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” e “risco de viés incerto”(Some Concerns). Esta revisão sistemática e metanálise foi realizada de acordo com *The Cochrane Collaboration* e o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P Statement)*.

RESULTADOS

Um total de 1602 artigos potencialmente relevantes foi encontrado pela busca de bases de dados inicial, dos quais foram selecionados e recuperados 42 artigos completos para a análise do conteúdo, sendo que 06 artigos atenderam aos critérios de inclusão. Outros 12 artigos foram incluídos a partir de busca em referências de revisões e metanálise prévias, totalizando então 18 estudos elegíveis para a presente revisão. Um fluxograma de pesquisa e seleção dos estudos é mostrado na figura 2.

As características dos estudos selecionados, doença crônica associada, dose, via de administração e tempo de intervenção estão descritos na Tabela 2. Os 18 estudos incluídos para a revisão sistemática foram publicados entre os anos de 1996 e 2018, e foram compostos principalmente por participantes do sexo masculino, com apenas um estudo composto por homens e mulheres. A população era constituída de pacientes com ICC, DPOC, DM tipo II, DRC, cirrose, obesidade, oncológicos, pacientes com doença reumática ou respiratória em uso crônico de glicocorticóides e pacientes com várias patologias crônicas em um mesmo estudo. As vias de administração de testosterona utilizadas nos ensaios foram transdérmica (gel ou adesivo) e intramuscular, sendo esta a mais predominante. A duração das intervenções variou de 7 a 54 semanas. Não foram considerados dados de grupos que apresentavam atividade física como intervenção, ou, quando presente, a atividade física deveria ser intervenção adicional para ambos os grupos, testosterona e placebo. Os principais desfechos encontrados

nos estudos foram relacionados com aumento da composição corporal, força muscular, capacidade funcional, alterações plasmáticas de testosterona e desfechos relacionados com as patologias das populações estudadas. Serão discutidos os desfechos referentes aos componentes da sarcopenia: massa muscular, força muscular e função muscular.

Dos 18 artigos incluídos, na avaliação dos domínios individualmente, houve predominância de baixo risco de viés para os três grupos de desfechos avaliados (81,5% para massa magra, 62,5% para força muscular e 65,7% para função muscular), entretanto na avaliação geral de viés, houve uma predominância de baixo risco para desfechos de massa magra (33%), e de risco incerto para desfechos de força e função muscular (55,5% e 57,14% respectivamente). A tabela 3 mostra as proporções de risco de viés de acordo com cada domínio estabelecido pela Cochrane. A análise do risco de viés de publicação encontra-se descrita através do gráfico da figura 4 (funil plot). Tal análise só foi possível ser realizada para massa magra, devido o escasso número de estudos que apresentaram resultados de função e força muscular.

Massa magra

Dos estudos analisados, apenas dois não avaliaram dados de composição corporal (CARMINITI, 2009 e SIH, 1997). A maioria dos estudos utilizaram método de densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) para avaliar composição corporal. Dos 16 estudos que avaliaram massa corporal magra, 13 apresentaram aumento significativo associado à suplementação de testosterona.

Foi possível realizar metanálise com 14 estudos que avaliaram a massa magra corporal total por meio de DEXA ou bioimpedância (Figura 3). Um total de 541 homens participou dos ensaios incluídos na análise. O tamanho do efeito da intervenção foi de aumento da massa magra de 1,94 kg com intervalo de confiança (IC) de 95% [1.52 - 2.35] para o grupo intervenção ($P = 0.00004$). A heterogeneidade da análise foi baixa, com 27%.

Contudo, considerando a heterogeneidade clínica dos estudos, foi realizada análise em subgrupos conforme população estudada (Figura 5). A diferença de média de massa magra em pacientes com câncer foi de 2,00kg com IC de 95% [0.05 - 3.94] e $P < 0.04$, favorecendo o grupo intervenção. No subgrupo de pacientes diabéticos observou-se 1,77kg de melhora na massa muscular com IC de 95% [1.07 - 2.46] e $P < 0.00001$. Tanto os subgrupos com DPOC e

uso de glicocorticoides apresentaram resultados positivos para aumento de massa magra em pacientes com suplementação de testosterona. O tamanho do efeito foi de 2,04 [0,98 - 3,11], $P = 0.0002$ e 2.30 [1.30 - 3.30], $P < 0.00001$ respectivamente, e com IC de 95%. A heterogeneidade foi de 0% para ambas as análises.

As análises de subgrupos para pacientes com câncer e com DM apresentaram elevadas heterogeneidades, entretanto só foi possível análise de sensibilidade do subgrupo de portadores de DM, uma vez que apenas 2 estudos apresentavam resultados para pacientes oncológicos. Após essa análise, identificou-se grande interferência do estudo de Giannotti et al (2014), porém, sua supressão na análise não alterou o resultado final.

Brokenbrough et al (2006) não encontraram diferença significativa na massa corporal magra entre os grupos intervenção e placebo, em indivíduos com DRC. E, em pacientes asmáticos em uso de glicocorticoides foi encontrada apenas uma tendência ao aumento de massa magra de 0,9 kg ($p=0,02$) ao final da intervenção de testosterona (REID et al, 1996). Estudo em que avaliou a intervenção do hormônio em pacientes com câncer não obteve resultados em relação à composição de massa magra devido ao grande número de desistências do estudo (DEL FABRO et al, 2013).

Força muscular

Foi possível realizar metanálise de quatro estudos que avaliaram a força de preensão manual (FPM) através de dinamometria (Figura 6), e de 3 estudos com a avaliação de força de quadríceps (Figura 7) através de análise de efeito fixo. A FPM apresentou efeito de 0,33 [0.03 - 0.63] e $P = 0.03$ e heterogeneidade de 0%. A força do quadríceps demonstrou boa significância em relação ao tratamento com testosterona, com efeito de 13.92 [10.36 - 17.47], $P < 0,00001$ e 0% de heterogeneidade. Entretanto não foi possível fazer a análise de subgrupos por população devido ao pequeno número de estudos.

A força muscular verificada através da avaliação de extensão de perna (Peak leg extension) apresentou resultados significativos com a intervenção do hormônio testosterona em comparação com indivíduos controles. Nos pacientes com DPOC houve um aumento de 17,2% no grupo intervenção de testosterona e 26,8% quando associado a treinamento de resistência ($p < 0,001$), durante período de 10 semanas (CASABURI et al, 2004). Carminiti et al, 2009, também apresentaram melhora da força muscular em pacientes idosos com ICC, a longo prazo.

Dos quatro estudos que compararam a força muscular, avaliadas por dinamometria, com intervenção do hormônio testosterona (MALKIN et al, 2005; HOYOS et al, 2012; SIH et al, 1997; DEL FABRO et al, 2013), apenas um apresentou aumento significativo de força da parte superior do corpo, medida pela força de preensão ($P < 0,05$) (Sih, 1997). Já Malkin et al, 2006; Hoyos et al, 2012 e Del Fabro et al, 2013, não encontraram alterações significativas na força de preensão manual em indivíduos cardiopatas (ICC), obesos com apneia obstrutiva do sono e neoplásicos, respectivamente.

Pacientes com DPOC após combinação de testosterona e treinamento de resistência tiveram aumento significativamente maior da força do quadríceps das pernas, que a intervenção de testosterona sozinha (LEWIS et al, 2007). Em homens com doença crônica dependente de glicocorticoides, a testosterona aumentou a força muscular ($P < 0,05$), avaliada por flexão e extensão do joelho, durante doze meses, retardando a progressão da doença e proporcionando melhor bem estar do indivíduo (CRAWFORD et al, 2003).

Capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada em sete estudos (WRIGHT et al, 2018; DEL FABRO et al, 2013; LEWIS et al, 2007; SVARTBERG et al, 2004; CARMINITI et al, 2009; MALKIN et al, 2005; HOYOS et al, 2012). A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos apresentou aumento significativo em pacientes com ICC em intervenção de testosterona, com melhora dos sintomas da classe funcional da doença, observando-se a diminuição na inclinação da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2), melhorando a eficiência ventilatória (CARMINITI et al, 2009; MALKIN et al, 2005). Em estudo com pacientes com câncer, o grupo tratado com testosterona teve um aumento significativo na pontuação total (1,4 pontos), na ferramenta de escores de desempenho físico de SPPB, devido principalmente a um aumento da pontuação média no teste da cadeira em comparação ao grupo placebo. (WRITHG et al, 2018).

Demais estudos que avaliaram a capacidade pulmonar em grupos de pacientes neoplásicos (DEL FABRO et al, 2013), obesos com apneia obstrutiva do sono (HOYOS et al, 2012) e pacientes com DPOC (LEWIS et al, 2007), não apresentaram resultados significativos em relação aos grupos controles.

Na metanálise dos estudos que avaliaram a capacidade funcional através de teste de caminhada de seis minutos (Figura 8) e teste levantar da cadeira (Figura 9) foi feita análise de

efeito randomizado devido à alta heterogeneidade. No gráfico da análise da caminhada de seis minutos, que avaliou apenas dois estudos, observa-se uma falta de efeito da intervenção na melhora do parâmetro (0,46 [-39,12 - 70,04]). Entretanto esse resultado foi pouco conclusivo, uma vez que em análise de sensibilidade, o estudo de Del Fabbro et al, 2013 perde peso em análise com cada um dos outros dois estudos, apresentando assim resultados opostos. A mesma falta de efeito da intervenção foi encontrada na análise do teste de sentar e levantar, (0,46 [-1,58 - 2,5]) com elevada heterogeneidade, $I^2 = 96\%$, não sendo possível análise de sensibilidade por serem apenas dois estudos avaliados.

DISCUSSÃO

Esta revisão e metanálise teve como objetivo avaliar a efetividade da suplementação de testosterona sobre componentes da sarcopenia em pacientes com doenças crônicas. Nos 18 estudos analisados, houve aumento da força muscular, aumento da massa magra e não apresentou diferença da capacidade funcional entre os grupos intervenção e controle.

Em metanálise, foi encontrado aumento na massa magra total em indivíduos que receberam terapia de testosterona versus aqueles que receberam um placebo. Apesar da heterogeneidade estatística ser baixa, (<30%), a análise abrangeu diferentes patologias, com várias doses e vias de aplicação intramuscular e transdérmica, oferecendo uma importante heterogeneidade clínica nos estudos. Entretanto, vale ressaltar que outras metanálises também já foram realizadas de mesma maneira (OTTENBACH et al, 2006).

Entre os estudos de subgrupos analisados é importante salientar que para pacientes com câncer a heterogeneidade foi alta, no entanto não foi possível realizar a análise de sensibilidade já que havia apenas dois artigos; mas o fato de um dos estudos ser o único da revisão a incluir homens e mulheres pode explicar, em certo grau, tal heterogeneidade, uma vez que o sexo possui influência direta na massa muscular de indivíduos adultos. Para o subgrupo de pacientes com DM também se observou heterogeneidade alta, mas excluindo o estudo de Gianotti et al, 2014, a heterogeneidade diminuiu, provavelmente devido ao alto N, não modificando o resultado geral da metanálise.

Os resultados desta metanálise foram pouco conclusivos para a função física devido à falta de efeito do tratamento do hormônio testosterona em relação à capacidade funcional dos pacientes. Apesar de serem incluídos apenas ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, os

resultados desses ensaios foram inconclusivos ou estatisticamente não significativos, além de terem poucos estudos avaliando este parâmetro. No entanto, este estudo demonstra que a intervenção com o hormônio testosterona quando contraposto com grupo controle, beneficia os demais componentes de sarcopenia em pacientes cronicamente doentes, melhorando a massa corporal magra e a força muscular. Estudos sustentam bons resultados de aumento de massa corporal magra com suplementação de testosterona em indivíduos com doença crônica (WRIGHT, 2018; SINCLAIR et al, 2016), corroborando com nossos resultados, devido a ação anabolizante da intervenção, promovendo melhorias clinicamente significativas na composição corporal destes indivíduos (Consenso Latino-Americano sobre DAEM, 2013).

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A busca de dados foi realizada apenas em periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase e Cochrane. Dessa forma, é possível que alguns estudos sobre este assunto não tenham sido incluídos. No entanto, vale ressaltar que as bases de dados utilizadas são as maiores e mais importantes para pesquisa bibliográfica de manuscritos internacionais. Além disso, a pesquisa bibliográfica desse estudo não incluiu os bancos de dados de teses e dissertações, o que também pode ter limitado a quantidade de estudos abrangidos.

O aumento de massa magra e a falta de correlação com a melhora na capacidade funcional com a suplementação de testosterona podem estar associados à inespecificidade de treino funcional do grupo intervenção. As ferramentas utilizadas são específicas para avaliar a força ou função, como a FAM que avalia somente a força de preensão da mão, e o TC6min, respectivamente. A capacidade funcional necessita além da força muscular, outras valências físicas, como coordenação, agilidade, equilíbrio para ter um bom resultado, os quais não foram trabalhados no grupo intervenção do estudo. Os testes funcionais tendem a serem confundidos, especialmente em indivíduos hipoativos, desnutridos, e com perda de confiança devido à doença crônica, pela presença de neuropatia, doença vascular, ICC, comprometimento cognitivo e artrite (CRUZ-JENTOFT et al, 2018).

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que a testosterona produziu um aumento na massa muscular e na força em pacientes crônicos que participaram desta revisão sistemática e metanálise. No

entanto, as evidências disponíveis até o momento não mostram benefício da suplementação de testosterona em relação à capacidade funcional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os autores declararam não ter conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BAUER, Jürgen M. et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 9, p. 740-747, 2015.

BEAUDART, Charlotte et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health. **Archives of Public Health**, v. 72, n. 1, p. 45, 2014.

BRUYÈRE, Olivier et al. Sarcopenia as a public health problem. **European geriatric medicine**, v. 7, n. 3, p. 272-275, 2016.

BROCKENBROUGH, Andrew T. et al. Transdermal androgen therapy to augment EPO in the treatment of anemia of chronic renal disease. **American journal of kidney diseases**, v. 47, n. 2, p. 251-262, 2006.

BUKHARI, Syed SI et al. Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women at rest and after exercise. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 308, n. 12, p. E1056-E1065, 2015.

CARMINITI G et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol. 54, No. 10, 919–27, 2009.

CASABURI, Richard et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 170, n. 8, p. 870-878, 2004.

COOPER, C. et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 7, p. 1839-1848, 2012.

COSTA, T M. et al. Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC. **J. bras. pneumol.**[online], vol.41, n.5, pp.415-421, 2015.

CRAWFORD, Bronwyn AL et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 7, p. 3167-3176, 2003.

Cruz-Jentoft, Alfonso J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), & the Extended Group for EWGSOP2 (2018) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age and ageing**, v. 43, n. 6, p. 748-759, 2014.

DEL FABBRO, E. et al. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: a preliminary double-blind placebo-controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 9, p. 2599-2607, 2013.

DHINDSA, Sandeep et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 39, n. 1, p. 82-91, 2016.

DOS SANTOS, Marcelo R. et al. Effect of exercise training and testosterone replacement on skeletal muscle wasting in patients with heart failure with testosterone deficiency. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2016. p. 575-586.

GAGLIANO-JUCÁ, T. et al. Testosterone does not affect agrin cleavage in mobility-limited older men despite improvement in physical function. **Andrology**, v. 6, n. 1, p. 29-36, 2018.

GALE, Catharine R. et al. Grip strength, body composition, and mortality. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 1, p. 228-235, 2006.

GIANATTI, Emily J. et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Diabetes care**, p. DC_132845, 2014.

HOYOS, Camilla M. et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. **European journal of endocrinology**, v. 167, n. 4, p. 531-541, 2012.

JÄRVINEN, Tommi et al. Low skeletal muscle mass in stented esophageal cancer predicts poor survival: A retrospective observational study. **Thoracic cancer**, 9, p. 1429 – 1436, 2018.

JENSEN, Gordon L. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 656-659, 2008.

KALYANI, Rita Rastogi; CORRIERE, Mark; FERRUCCI, Luigi. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 10, p. 819-829, 2014.

LANDI, F. et al. Sarcopenia and frailty: from theoretical approach into clinical practice. **European Geriatric Medicine**, v. 7, n. 3, p. 197-200, 2016.

LEWIS, Michael I. et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD. **Journal of applied physiology**, v. 103, n. 4, p. 1299-1310, 2007.

LY LP, Jimenez M, Zhuang TN et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4078–4088.

MAGNUSSEN, Line V. et al. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 10, p. 980-989, 2016.

MALKIN, Chris J. et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. **European heart journal**, v. 27, n. 1, p. 57-64, 2005.

MORLEY, J. E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 12, n. 7, p. 452-456, 2008.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2010.

NAKAMURA, M. et al. Association of Decreased Handgrip Strength with Reduced Cortical Thickness in Japanese Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Scientific Reports**. 2018; 8 (1): 10767.

OTTENBACHER, Kenneth J. et al. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 54, n. 11, p. 1666-1673, 2006.

RAGNARSSON, Oskar et al. Effect of short-term GH and testosterone administration on body composition and glucose homeostasis in men receiving chronic glucocorticoid therapy. **European journal of endocrinology**, v. 168, n. 2, p. 243-251, 2013.

REID, Ian R. et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. **Osteoporosis International**, v. 6, p. 274-274, 1996.

ROLLAND Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. **Med Clin North Am**. 2011;95(3):427-438, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2011.02.008>.

ROSENBERG, Irwin H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **Clinics in geriatric medicine**, v. 27, n. 3, p. 337-339, 2011.

SAYER, Avan Aihie et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function. **Diabetes care**, v. 28, n. 10, p. 2541-2542, 2005.

SANTILLI, Valter et al. Clinical definition of sarcopenia. **Clinical Cases in mineral and bone metabolism**, v. 11, n. 3, p. 177, 2014.

SCHAAP, Laura A. et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. **The American journal of medicine**, v. 119, n. 6, p. 526. e9-526. e17, 2006.

SCHNEIDER, Stéphane M. et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. **Inflammatory bowel diseases**, v. 14, n. 11, p. 1562-1568, 2008.

SIH, Rahmawati et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 6, p. 1661-1667, 1997.

SINCLAIR, Marie et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. **Journal of hepatology**, v. 65, n. 5, p. 906-913, 2016.

SVARTBERG, J. et al. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. **Respiratory medicine**, v. 98, n. 9, p. 906-913, 2004.

WRIGHT, Traver J. et al. A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 9, n. 3, p. 482-496, 2018.

ZAMBONI, Mauro et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 5, p. 388-395, 2008.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sarcopenia é um distúrbio muscular progressivo que apresenta grande impacto devida à sua ação incapacitante, preditiva morbidade, má qualidade de vida e mortalidade. De elevada prevalência em diferentes condições clínicas, é observada a presença de seus componentes como perda de massa muscular, diminuição da força e função em pacientes crônicos, particularmente nos estágios mais avançados da doença. Nesse contexto, tem-se observado o aumento de estudos utilizando a suplementação de testosterona em pacientes crônicos como forma de manejo farmacológico de componentes sarcopênicos.

Com base nos achados neste estudo, a suplementação de testosterona se mostrou benéfica quanto a melhora dos parâmetros tanto muscular como de força nesta população. No entanto os resultados em relação à funcionalidade não foram consistentes, necessitando de pesquisas futuras abordando esta temática.

REFERÊNCIAS

ATKINSON, Ross A. et al. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 11, p. 1215-1219, 2010.

BAUER, Jürgen M. et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 9, p. 740-747, 2015.

BEAUDART, Charlotte et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health. **Archives of Public Health**, v. 72, n. 1, p. 45, 2014.

BECHER, Edgardo; TORRES, Luiz Otavio; GLINA, Sidney. Consenso Latinoamericano sobre DAEM. Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual. Sao Paulo: **Planmark**, 2013.

BIOLO, Gianni, et al. Shortterm bed rest impairs amino acid-induced protein anabolism in humans. **J Physiol**; n. 558, p. 381-388, 2004.

BIOLO, Gianni; CEDERHOLM, Tommy; MUSCARITOLI, Maurizio. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 737-748, 2014.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 12, p. 2793-2802, 2015.

BRUYÈRE, Olivier et al. Sarcopenia as a public health problem. **European geriatric medicine**, v. 7, n. 3, p. 272-275, 2016.

BUKHARI, Syed SI et al. Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women at rest and after exercise. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 308, n. 12, p. E1056-E1065, 2015.

BYUN, Min Kwang et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 12, p. 669, 2017.

CARMINITI G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GM. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol. 54, No. 10, 919–27, 2009.

CASABURI, Richard et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 170, n. 8, p. 870-878, 2004.

COOPER, C. et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 7, p. 1839-1848, 2012.

CORTOPASSI F, Divo M, Pinto-Plata V, Celli B. Resting handgrip force and impaired cardiac function at rest and during exercise in COPD patients. **Respir Med.**; v. 105, n. 5, p. 748–754, 2011.

COSTA, Tatiana Munhoz da Rocha Lemos et al. Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC. **J. bras. pneumol.**[online]. 2015, vol.41, n.5, pp.415-421. ISSN 1806-3713. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000040>.

COSTA, Tatiana M. et al. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Endocrine**, v. 60, n. 1, p. 95-102, 2018.

CRAMP, Fiona Alice; BYRON-DANIEL, J. Z. Exercise for the management of cancer related fatigue in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 11, n. 131, 2012.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, 2010.

Cruz-Jentoft, Alfonso J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), & the Extended Group for EWGSOP2 (2018) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age and ageing**, v. 43, n. 6, p. 748-759, 2014.

DELMONICO, Matthew J. et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, p. 769-774, 2007.

DHINDSA, Sandeep et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 39, n. 1, p. 82-91, 2016.

DILLON, Edgar L. et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 5, p. 1630-1637, 2009.

DIZ, Juliano Bergamaschine Mata et al. Prevalência de sarcopenia em idosos: resultados de estudos transversais amplos em diferentes países. **Rev. bras. geriatr. gerontol**, v. 18, n. 3, p. 665-678, 2015.

DOS SANTOS, Marcelo R. et al. Effect of exercise training and testosterone replacement on skeletal muscle wasting in patients with heart failure with testosterone deficiency. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2016. p. 575-586.

ENGELS, Paul T. et al. Physical rehabilitation of the critically ill trauma patient in the ICU. **Critical care medicine**, v. 41, n. 7, p. 1790-1801, 2013.

FIELDING, Roger A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 12, n. 4, p. 249-256, 2011.

FUKUSHIMA, Takuya et al. Characteristics of muscle function and the effect of cachexia in patients with haematological malignancy. **European Journal of Cancer Care**, p. e12956, 2018.

GAGLIANO-JUCÁ, T. et al. Testosterone does not affect agrin cleavage in mobility-limited older men despite improvement in physical function. **Andrology**, v. 6, n. 1, p. 29-36, 2018.

GALE, Catharine R. et al. Grip strength, body composition, and mortality. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 1, p. 228-235, 2006.

HOYOS, Camilla M. et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. **European journal of endocrinology**, v. 167, n. 4, p. 531-541, 2012.

IBRAHIM, Kinda et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. **Pilot and feasibility studies**, v. 2, n. 1, p. 27, 2016.

JÄRVINEN, Tommi et al. Low skeletal muscle mass in stented esophageal cancer predicts poor survival: A retrospective observational study. **Thoracic cancer**, 9, p. 1429 – 1436, 2018.

JENSEN, Gordon L. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 656-659, 2008.

JONES, Sarah E. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. **Thorax**, v. 70, n. 3, p. 213-218, 2015

KALYANI, Rita Rastogi; CORRIERE, Mark; FERRUCCI, Luigi. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 10, p. 819-829, 2014.

KOVARIK, Miroslav et al. Hand grip endurance test relates to clinical state and prognosis in COPD patients better than 6-minute walk test distance. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 12, p. 3429, 2017.

LANG, T. et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporosis international**, v. 21, n. 4, p. 543-559, 2010.

LANDI, Francesco et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iLSIRENTE study. **Clinical nutrition**, v. 31, n. 5, p. 652-658, 2012.

LANDI, F. et al. Sarcopenia and frailty: from theoretical approach into clinical practice. **European Geriatric Medicine**, v. 7, n. 3, p. 197-200, 2016.

LY LP, Jimenez M, Zhuang TN et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4078–4088.

MORLEY, J. E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 12, n. 7, p. 452-456, 2008.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2010.

NAKAMURA, M. et al. Association of Decreased Handgrip Strength with Reduced Cortical Thickness in Japanese Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Scientific Reports**. 2018; 8 (1): 10767.

NAVIGANTE, A., Morgado, P. C., Casbarien, O., Delgado, N. L., Giglio, R., & Perman, M. Relationship between weakness and phase angle in advanced cancer patients with fatigue. **Supportive Care in Cancer**, 21(6), 1685–1690, 2013.

OP DEM KAMP, C. M., Langen, R.C., Snepvangers, F. J., de Theije, C. C., Schellekens, J. M., Laugs, F., Schols, A. M. Nuclear transcription factor κ B activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 98 (3), 738–748, 2013.

PAYNE HA, HALES DB. Review of the complex biology of steroid hormone production. **Endocr Rev**. v. 25, p. 497-70, 2004.

POLKEY, Michael I.; MOXHAM, John. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease: an update. **Clinical Medicine**, v. 11, n. 5, p. 461-464, 2011.

PUHAN MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, Ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. **Eur Respir J**. v. 42, n. 4, p. 956–963, 2013.

RIZZOLI, René et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. **Calcified tissue international**, v. 93, n. 2, p. 101-120, 2013.

ROLLAND Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. **Med Clin North Am**. 2011;95(3):427-438, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2011.02.008>.

ROSENBERG, Irwin H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **Clinics in geriatric medicine**, v. 27, n. 3, p. 337-339, 2011.

SAYER, Avan Aihie et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function. **Diabetes care**, v. 28, n. 10, p. 2541-2542, 2005.

SANTILLI, Valter et al. Clinical definition of sarcopenia. **Clinical Cases in mineral and bone metabolism**, v. 11, n. 3, p. 177, 2014.

SCHNEIDER, Stéphane M. et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. **Inflammatory bowel diseases**, v. 14, n. 11, p. 1562-1568, 2008.

SIH, Rahmawati et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 6, p. 1661-1667, 1997.

SINCLAIR, Marie et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. **Journal of hepatology**, v. 65, n. 5, p. 906-913, 2016.

SRINIVAS-SHANKAR, Upendram et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 2, p. 639-650, 2010.

SOUZA, Viviane A., Oliveira D, Barbosa SR, Correa JODA, Colugnati FAB, Mansur HN, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: analysis of the prevalence and associated factors. **PLoS One**, 2017;12:e0176230.

SUGIYAMA, KEIJI et al. Baseline Sarcopenia and Skeletal Muscle Loss During Chemotherapy Affect Survival Outcomes in Metastatic Gastric Cancer. **Anticancer research**, v. 38, n. 10, p. 5859-5866, 2018.

VIANNA, Daiana et al. Protein synthesis regulation by leucine. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 29-36, 2010.

VILARÓ J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. **Respir Med.**; v.104, n. 12, p. 1896–1902, 2010.

WALL, Benjamin T.; DIRKS, Marlou L.; VAN LOON, Luc JC. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. **Ageing research reviews**, v. 12, n. 4, p. 898-906, 2013.

WALL, Benjamin T. et al. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 3, p. 600-611, 2014.

WRIGHT, Traver J. et al. A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 9, n. 3, p. 482-496, 2018.

ZAINULDIN, Rahizan; MACKEY, Martin G.; ALISON, Jennifer A. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. **The Cochrane Library**, 2011.

ZAMBONI, Mauro et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 5, p. 388-395, 2008.

Tabela 1 - Material Suplementar Eletrônico. Estratégia de pesquisa de literatura usada para o banco de dados PubMed.

#1 Search ("Sarcopenia"[Mesh] OR "Sarcopenia" OR "Sarcopenias" OR "Muscular Atrophy"[Mesh] OR "muscular atrophy" OR "Atrophies, Muscular" OR "Atrophy, Muscular" OR "Muscular Atrophies" OR "Atrophy, Muscle" OR "Atrophies, Muscle" OR "Muscle Atrophies" OR "Muscle Atrophy" OR "Neurogenic Muscular Atrophy" OR "Atrophies, Neurogenic Muscular" OR "Atrophy, Neurogenic Muscular" OR "Muscular Atrophies, Neurogenic" OR "Muscular Atrophy, Neurogenic" OR "Neurogenic Muscular Atrophies" OR "Neurotrophic Muscular Atrophy" OR "Atrophies, Neurotrophic Muscular" OR "Atrophy, Neurotrophic Muscular" OR "Muscular Atrophies, Neurotrophic" OR "Muscular Atrophy, Neurotrophic" OR "Neurotrophic Muscular Atrophies")

#2 Search ("Sarcopenia"[Mesh] OR "Sarcopenia" OR "Sarcopenias" OR "Muscular Atrophy"[Mesh] OR "muscular atrophy" OR "Atrophies, Muscular" OR "Atrophy, Muscular" OR "Muscular Atrophies" OR "Atrophy, Muscle" OR "Atrophies, Muscle" OR "Muscle Atrophies" OR "Muscle Atrophy" OR "Neurogenic Muscular Atrophy" OR "Atrophies, Neurogenic Muscular" OR "Atrophy, Neurogenic Muscular" OR "Muscular Atrophies, Neurogenic" OR "Muscular Atrophy, Neurogenic" OR "Neurogenic Muscular Atrophies" OR "Neurotrophic Muscular Atrophy" OR "Atrophies, Neurotrophic Muscular" OR "Atrophy, Neurotrophic Muscular" OR "Muscular Atrophies, Neurotrophic" OR "Muscular Atrophy, Neurotrophic" OR "Neurotrophic Muscular Atrophies").

#3 #1 AND #2

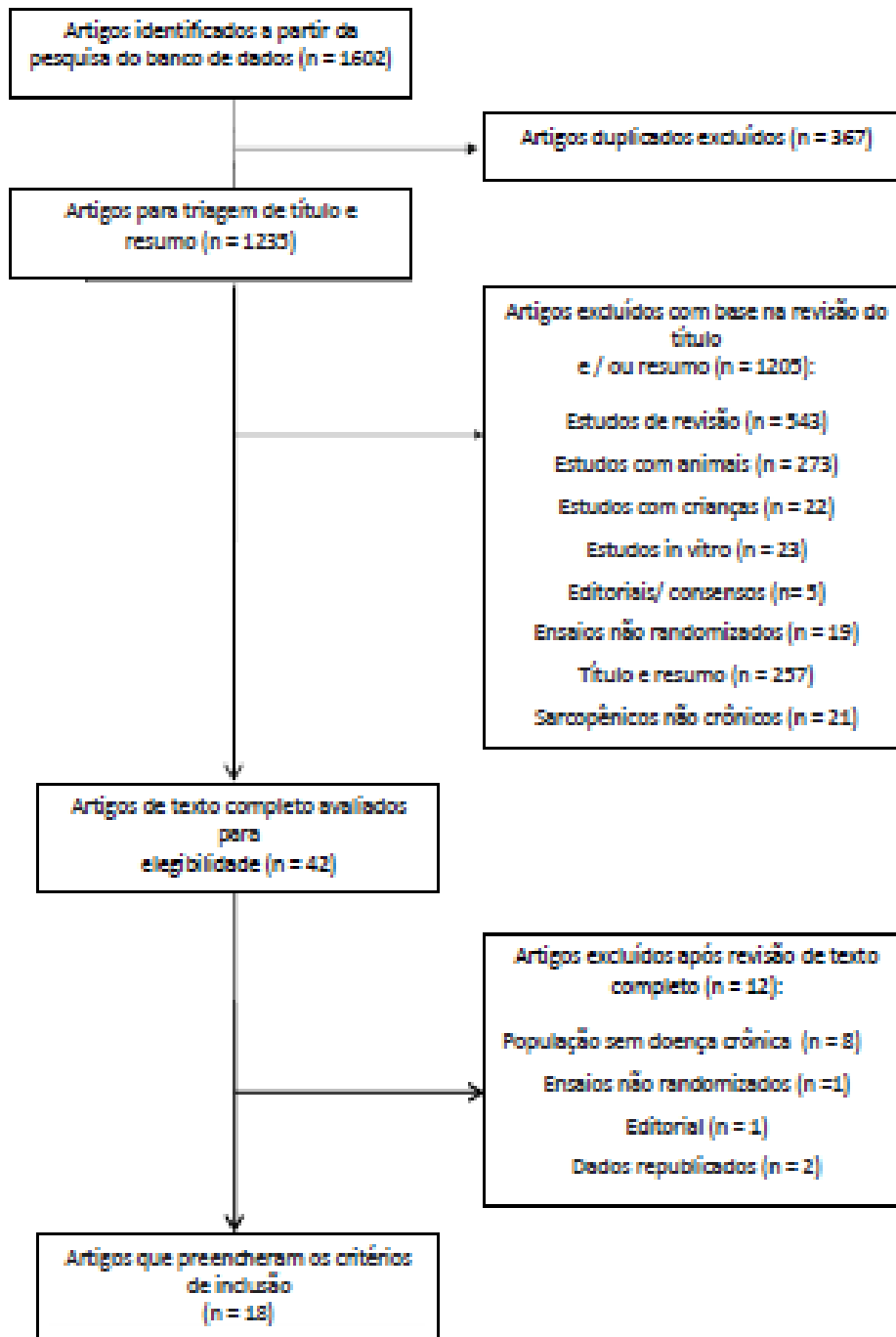


Figura 2 – Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Artigos	Patologia	MM	Força	Função	Dose	Tipo	Tempo	Tipo
Wright, 2018.	Câncer	DEXA	Pico de força isométrico	SPPB: Velocidade de marcha Levantar da cadeira Equilíbrio	100mg	i.m	7 semanas	ECR duplo-cego
Del Fabro, 2013.	Câncer	BIA	ECOG	TC6min Levantar e caminhar	150-200mg	i.m	57 dias	ECR duplo-cego
Sinclair, 2016.	Cirrose	DEXA	ñ	ñ	1500mg	i.m	54 semanas	ECR duplo-cego
Dhindsa, 2016.	DM II	DEXA	ñ	ñ	250mg	i.m	24 semanas	ECR duplo-cego
Gianotti, 2014.	DM II	DEXA	ñ	ñ	1000mg	i.m	40 semanas	ECR duplo-cego
Magnussen, 2016.	DM II	DEXA	ñ	ñ	50mg dia	transdérmico	24 semanas	ECR duplo-cego
Lewis, 2007.	DPOC	Miografia	Biopsia	Biopsia				ECR
Casaburi, 2004.	DPOC	DEXA	Leg press(pressão de perna)/ repetições máxima	ñ	100mg/semana	i.m	10 semanas	ECR duplo-cego

Svartberg, 2004.	DPOC	DEXA	ñ	TC6min	250mg	i.m	26 semanas	ECR duplo-cego
Crawford, 2003.	GC - Doença respiratória, Doença imune ou inflamatória	DEXA	Flexão e extensão joelho	ñ	200mg	i.m.	12 meses	ECR duplo-cego
Reid, 1996.	GC - asma	DEXA	ñ	ñ	250mg	i.m	12 meses	Cruzado - aberto
Ragnarson, 2013.	GC - reumato	DEXA	ñ	ñ	50mg	transdérmico	2 semanas	Cruzado - aberto
Brokenbrough, 2006.	HD	DEXA	ñ	ñ	50mg	transdérmico	6 meses	ECR duplo-cego
Dos Santos	ICC	DEXA	ñ	ñ				ECR duplo-cego
Caminiti, 2009.	ICC	ñ	Extensão de perna	TC6min Bicicleta	1000mg	i.m	12 semanas	ECR duplo-cego
Malkin, 2006.	ICC	panturrilha e coxa	FAM	ISWT	5mg diária	transdérmico	12 meses	ECR duplo-cego
Hoyos, 2012.	Obesos+apneia	DEXA	FAM	PASE score	1000mg	i.m	12 semanas	ECR duplo-cego
Sih, 1997.	Várias	ñ	FAM D e E	ñ	200mg	i.m	12 meses	ECR duplo-cego

Figura 3 – Gráfico de metanálise com estudos que avaliaram a massa magra corporal total por meio de DEXA ou bioimpedância.

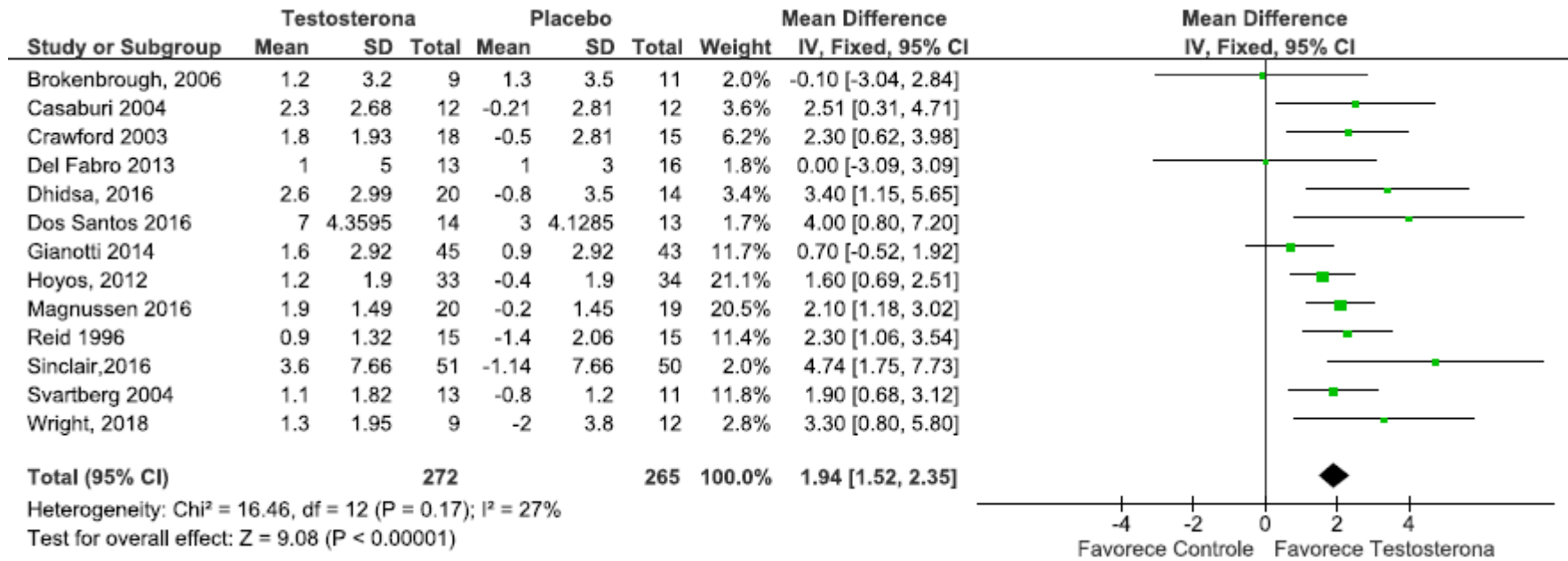


Figura 4 – Gráfico funil plot com análise do risco de viés de publicação.

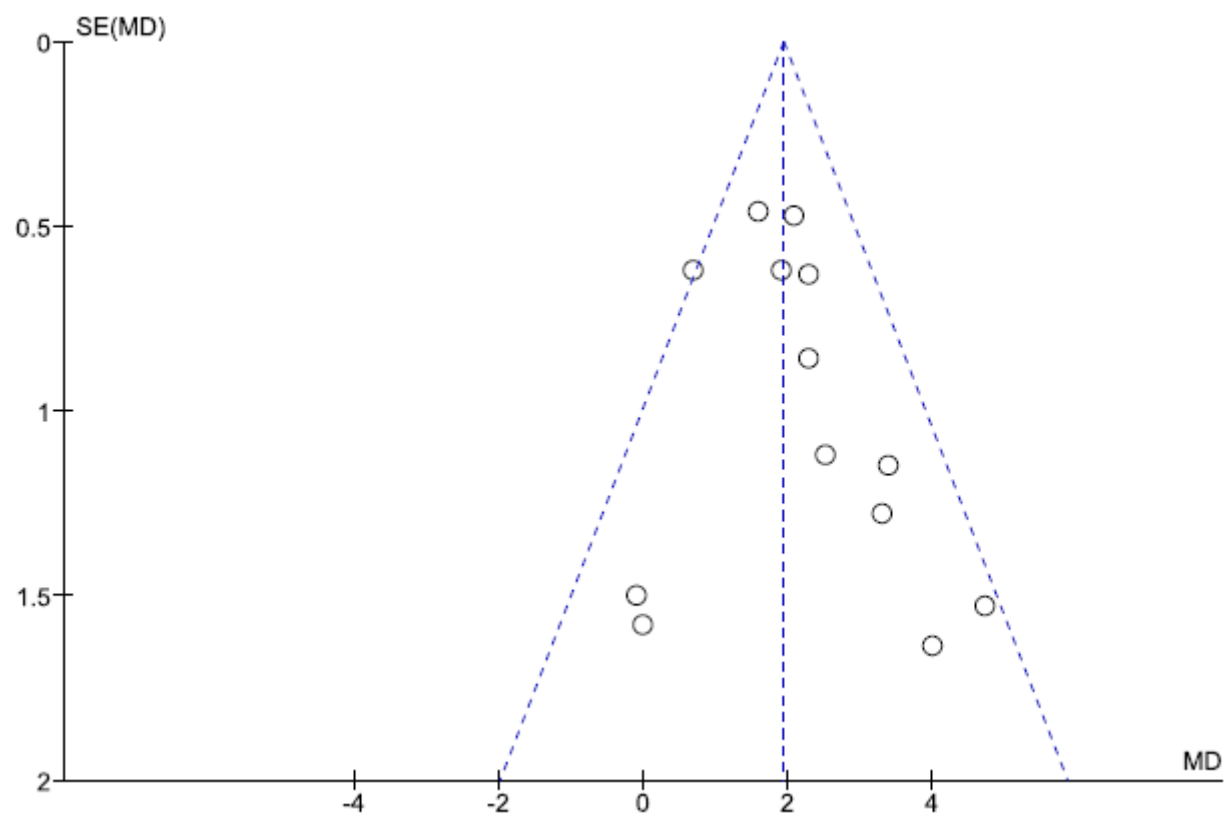


Figura 5 – Gráfico com análise de massa corporal magra conforme diferentes patologias.

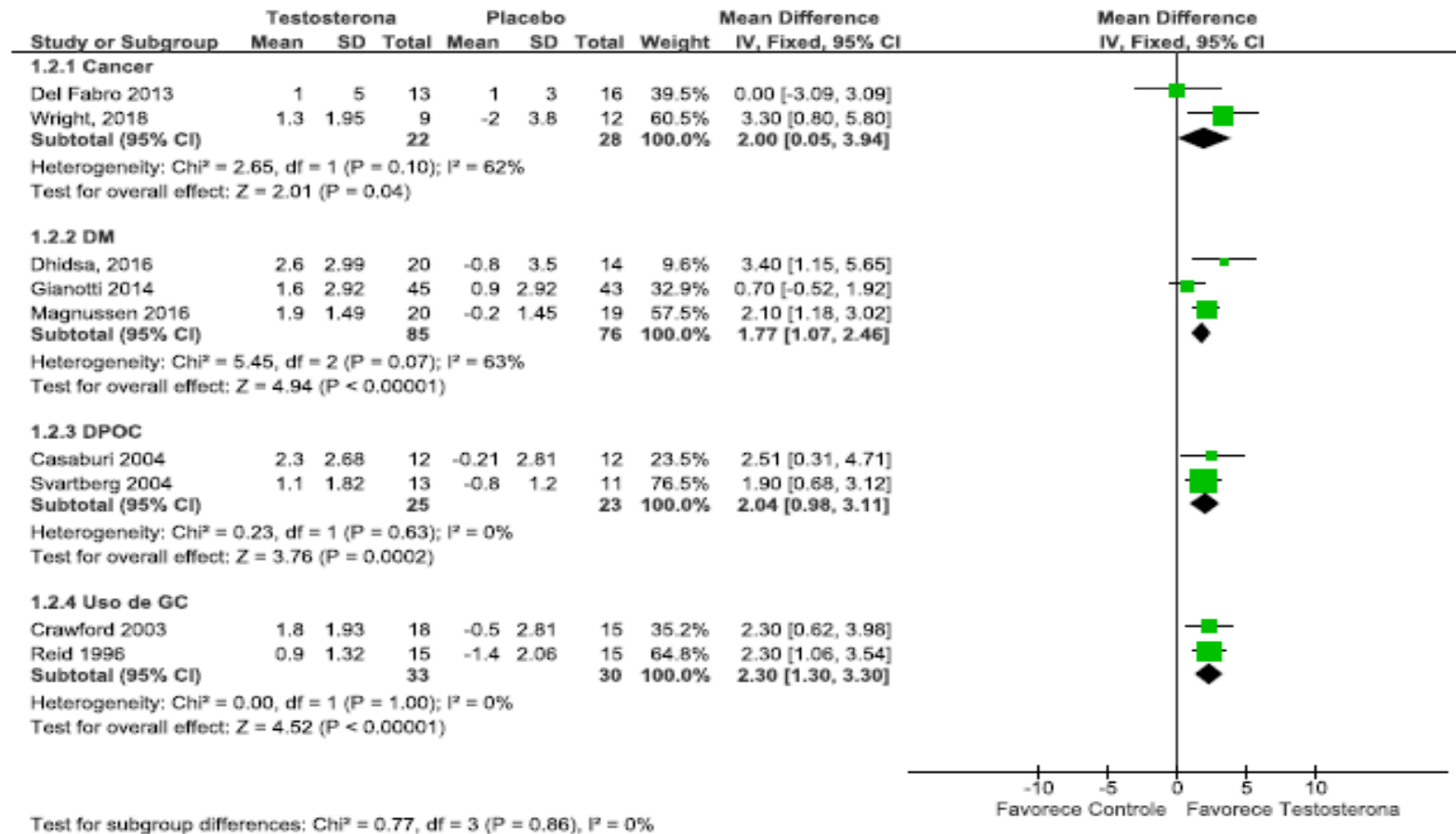


Figura 6 – Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da força de prensão manual através de dinamometria.

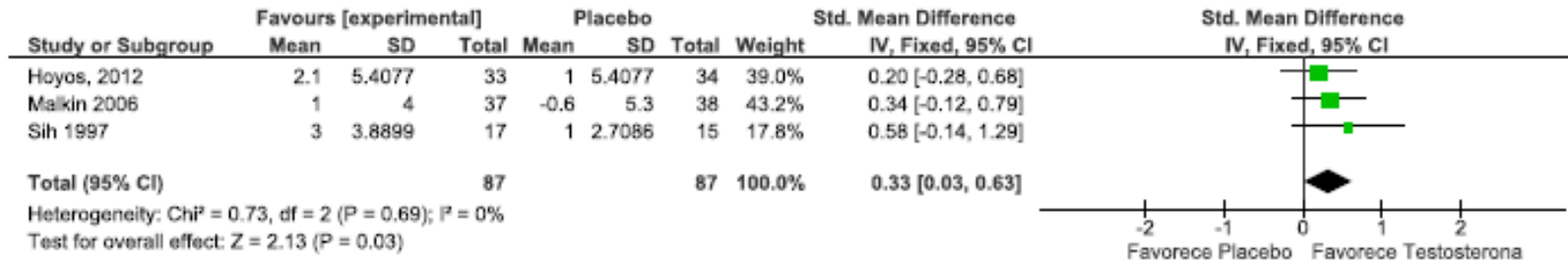


Figura 7 – Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da força de quadríceps.

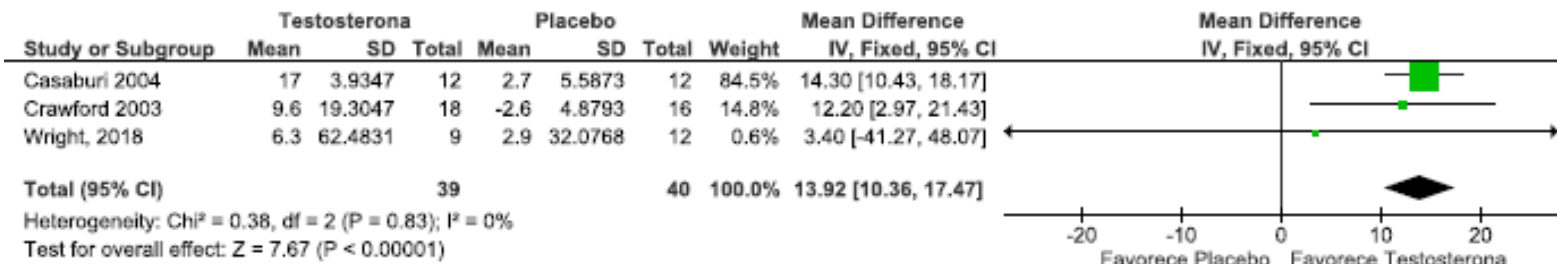


Figura 8 - Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da capacidade funcional através de teste de caminhada de seis minutos.

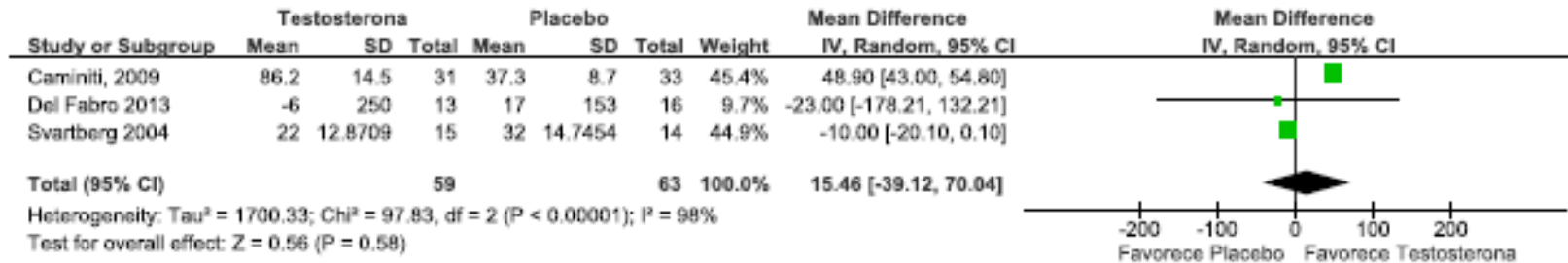


Figura 9 - Gráfico de metanálise de estudos de avaliação da capacidade funcional através de teste levantar da cadeira.

