Papel do HMB no suporte nutricional - que evidências?

The role of HMB in the nutritional support - what are the evidences?

Francisca Pereira da Costa Antunes da Silva

ORIENTADO POR: Prof.ª Doutora Sílvia Pinhão

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2021

Resumo

A atrofia muscular e a perda de massa magra são consequências de diferentes condições, como é o caso de algumas patologias, da hospitalização e do envelhecimento. Estas consequências acarretam graves complicações e influenciam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Dado que as estratégias nutricionais tradicionais nem sempre são capazes de combater esta problemática, é necessário encontrar novos métodos mais eficazes.

Nesse sentido, foi realizada uma revisão temática sobre a eficácia clínica da suplementação de β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB) no suporte nutricional, nas diferentes condições: hospitalização, patológicas e no envelhecimento.

O HMB contribui para a síntese de massa muscular e para a redução da degradação proteica do músculo. A bibliografia consultada demonstra evidências pouco fundamentadas sobre a suplementação de HMB no suporte nutricional. Quanto a indivíduos hospitalizados, por várias razões, a suplementação de HMB parece relacionar-se com uma manutenção da sua massa muscular, atenuando a sua degradação. Em condições patológicas o HMB, combinado com outros compostos, parece melhorar a massa e a força muscular. No envelhecimento, a suplementação de HMB contribuiu positivamente para o atraso da degeneração progressiva do músculo.

O HMB pode assim ser uma estratégia de intervenção interessante para otimização do estado nutricional, porém mais estudos e mais completos são necessários para poder sustentar os seus reais benefícios.

Palavras-chave: HMB, suporte nutricional, nutrição clínica, hospitalização, envelhecimento

Abstract

Muscle atrophy and loss of lean mass are consequences of different conditions, as it is the case with some pathologies, hospitalization and aging. These consequences lead to serious complications and negatively influence the quality of life. Given that traditional nutritional guidelines are not always able to fight this problem, it is necessary to find new, more effective methods.

In this sense, a thematic review was carried out on the clinical efficiency of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) supplementation in nutritional support, under different conditions: hospitalization, pathological and aging.

HMB contributes to the synthesis of muscle mass and to the reduction of muscle protein breakdown. The consulted bibliography shows poorly founded evidence about HMB supplementation in nutritional support. As for hospitalized patients, for several reasons, HMB supplementation seems to be related to the maintenance of their muscle mass, attenuating their degradation. Under pathological conditions, HMB, combined with other compounds, appears to improve muscle mass and strength. In aging, HMB supplementation contributed positively to the delay of progressive muscle degeneration.

HMB can thus be an interesting intervention strategy for optimizing nutritional status, but more and more complete studies are needed to sustain its real benefits.

Keywords: HBM, nutritional support, clinical nutrition, hospitalization, Aging

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

α-KIC - alfa-cetoisocaproato

BCAA – aminoácido essencial de cadeia ramificada

BCAT - enzima transferase dos BCAA

BCKDH - enzima desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada

CaHMB - HMB sob a forma de sal de cálcio

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

GH - Growth hormone

HMB - *β-hidroxi-β-metilbutirato*

HMB-FA - HMB sob a forma de ácido gordo em gel

HP-HMB - HMB com alto teor de proteína

IGF-1 - *Insulin-like growth factor 1*

mTOR - *Mammalian target of rapamycin*

PGC-1α - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha*

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TNF-α - fator de necrose tumoral-alfa

Sumário

Resumo i

Abstract ii

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos iii

Sumário iv

Introdução 1

Metodologia 2

Visão geral do metabolismo do HMB 2

Mecanismos do HMB 4

Suplementação de HMB 5

Dosagem, segurança e forma de administração da suplementação de HMB .. 10

Análise crítica e Conclusões 11

Referências 13

Introdução

A massa muscular é preservada por um equilíbrio entre a síntese e o catabolismo proteico muscular. Em diversas condições clínicas patológicas, salientando por exemplo infeções crónicas, cancro e insuficiência pulmonar[1], em que predomina o estado catabólico, aquele equilíbrio é quebrado, ocorrendo perda de massa muscular[2]. Na hospitalização, o simples repouso na cama e a imobilidade, contribuem para o desuso do músculo, o que estimula a atrofia muscular[3]. O simples envelhecimento provoca perda progressiva de massa muscular e consequentemente força, que contribuem para a incapacidade e fragilidade dos indivíduos, aumentando significativamente a morbilidade e mortalidade[4].

A perda de massa magra condiciona a funcionalidade e qualidade de vida dos doentes, a procura de novas estratégias que possam atenuar a perda de massa muscular e melhorar a forma física, são uma prioridade da prática clínica, visto que as estratégias nutricionais convencionais nem sempre são suficientes. Na tentativa de evoluir, no sentido de otimizar o estado nutricional, tem-se vindo a discutir o papel da suplementação em β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB), devido aos seus efeitos anabólicos, nomeadamente, porque autores referem que pode ser uma terapêutica utilizada não só para o aumento de músculo esquelético, como também para melhorias do seu desempenho[5, 6].

O HMB é um metabolito da leucina que é produzido endogenamente em pequenas quantidades e tem sido demonstrado ser mais eficiente que a leucina, principalmente na síntese proteica, e por isso tem suscitado interesse na prática clínica[7].

Assim, o objetivo desta revisão visa elucidar a eficácia clínica da suplementação de HMB no suporte nutricional, em diferentes condições, hospitalares, patológicas e no envelhecimento.

Metodologia

Para a realização desta revisão temática fez-se uma pesquisa bibliográfica através das bases de dados da PubMed e Scopus. Para tal, utilizaram-se os seguintes termos: ("HMB" OR "beta-hydroxy beta-methylbutyrate" OR "ß-hydroxy ß-methylbutyric") combinado, utilizando o termo "AND", com os termos ("nutritional support" OR "malnutrition" OR "supplement" OR "supplementation" OR "muscle mass" OR "hospitalization" OR "hospital" OR "sarcopenia" OR "healthy aging" OR "Aged" OR "Rehabilitation"). Foi dada preferência a artigos de 2010 a 2021.

Foram apenas selecionados artigos que iam de encontro aos objetivos da presente revisão, e consultada a bibliografia dos mesmos, sempre que fosse necessário para complementar informação. Foram incluídos ensaios clínicos nos quais o HMB foi administrado, tanto isoladamente, como combinado com outros compostos.

Visão geral do metabolismo do HMB

O HMB é um metabolito do aminoácido leucina. A leucina é um aminoácido essencial de cadeia ramificada (BCAA), importante para o metabolismo das proteínas. A produção endógena de HMB é inteiramente dependente da quantidade de leucina na dieta, pois este AA não é sintetizado no organismo. A primeira etapa no metabolismo do HMB é a transaminação reversível da leucina em α-cetoisocaproato (α-KIC), pela ação da enzima transferase dos BCAA (BCAT)[8]. De seguida, no fígado, o α-KIC pode seguir duas vias distintas:

Na primeira via, produz diretamente HMB, pela ação da enzima citosólica α-KIC dioxigenase. Por sua vez, o HMB é convertido em HMB-CoA que prossegue para a síntese de colesterol[9].

Na segunda via, através da ação da enzima desidrogenase dos α-cetoácidos de cadeia ramificada (BCKDH), ocorre a descarboxilação irreversível do α-KIC, formando-se isovaleril-CoA, que posteriormente é convertido a HMB-CoA[10].

A maior parte da leucina é usada na síntese de proteínas, e apenas 5% é convertida em HMB[11].

Na figura 1 encontra-se representado o esquema do metabolismo do HMB.

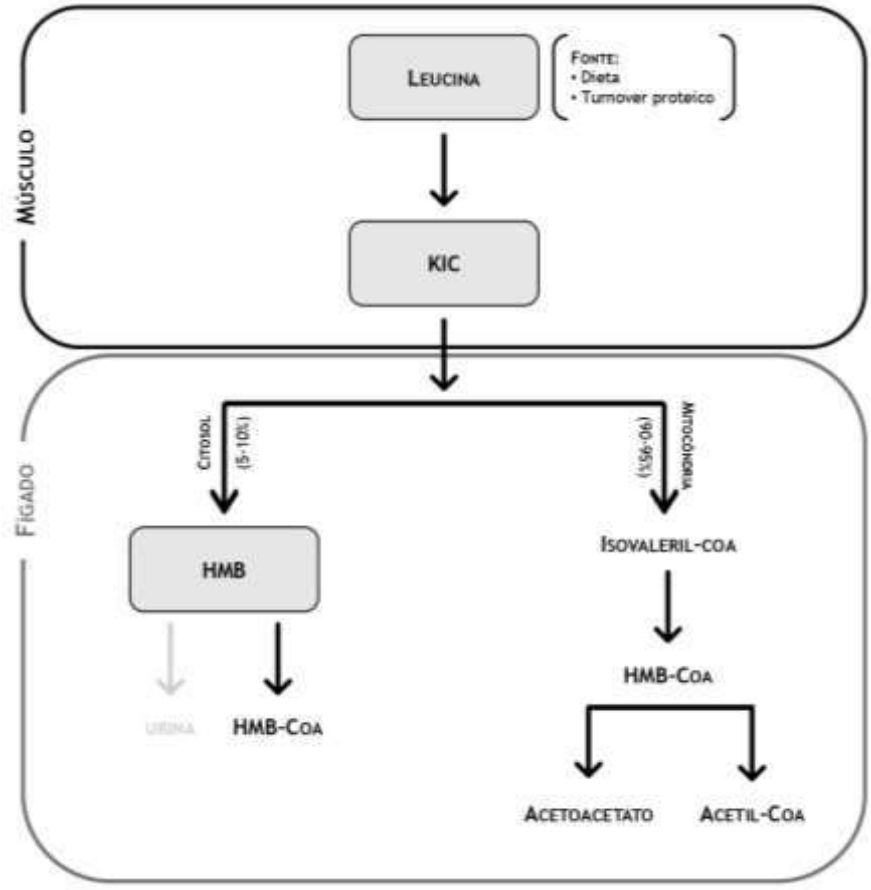


Figura 1 - Visão geral do metabolismo do HMB[12]

Mecanismos do HMB

O HMB estimula a síntese de proteínas através do aumento das reações anabólicas e diminui a degradação de proteínas através da redução das reações catabólicas do músculo esquelético[13].

O HMB ativa a via de sinalização mTOR (*Mammalian target of rapamycin*), uma proteína que desempenha um papel crucial na tradução do mRNA[14, 15]. A suplementação de HMB resultou num aumento da fosforilação do mTOR e das suas proteínas a jusante, a 4EBP1 e a p70S6k, mostrando um aumento na tradução da proteína do músculo esquelético[16]. A síntese de proteínas, estimulada pelo HMB, também pode ocorrer através do eixo GH (*Growth hormone*) /IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*)[17].

Por outro lado, o HMB pode diminuir a proteólise através da inibição do sistema ubiquitina-proteassoma, que representa a principal via de degradação de proteínas[18, 19]. Outro possível mecanismo potenciado pelo HMB, para evitar as perdas musculares, é o aumento da expressão do *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha* (PGC-1α). Este co-ativador de transcrição é o principal regulador da biogénese mitocondrial e promove os mecanismos oxidativos, o que promove transformações nos tipos de fibras musculares, levando a menores perdas de massa muscular[20].

Relativamente ao efeito do HMB no sistema imunológico, este foi estudado como potencial imunomodulador. O HMB diminui a disponibilidade do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), citocina pró-inflamatória, derivada das células T, um dos diversos componentes celulares envolvidos nas respostas imunitárias. No entanto, mais estudos são necessários para perceber o mecanismo[21].

Suplementação de HMB

Devido à baixa ingestão proteica, à imobilização prolongada e ao uso de medicação, a hospitalização está associada à atrofia muscular rápida, perda de força, declínio funcional e desnutrição, o que pode levar ao desenvolvimento de graves complicações[22]. O envelhecimento populacional e o aumento da esperança média de vida são um fenómeno mundial que conduz ao aumento da prevalência de doenças crónicas e lesões, que muitas vezes são a causa da hospitalização[23].

A atrofia muscular durante a inatividade física é atribuída à diminuição acentuada da síntese proteica do músculo. Sendo a intervenção nutricional uma das estratégias utilizadas para melhorar e combater esta consequência negativa, Hsieh *et al.*, estudou o efeito da suplementação de HMB (2g/dia), num período de 2-4 semanas, em idosos acamados, alimentados por sonda nasogástrica, que residiam em lares. Verificou que houve uma redução dos *Surrogate markers* da perda de músculo (azoto ureico no sangue e ureia excretada na urina), o que sugere, a suplementação de HMB como uma potencial estratégia para a redução da degradação muscular[24].

Também Deutz *et al.*, avaliaram a eficácia do HMB na diminuição das perdas musculares, durante a imobilização. Neste estudo, testaram a suplementação de HMB (3g/dia) em 24 idosos saudáveis, confinados a repouso absoluto durante 10 dias, seguido de 8 semanas de reabilitação, com treino de resistência. Verificou-se que, durante o período de repouso na cama, o HMB atenuou as perdas musculares e preservou a massa muscular, o que vai de encontro aos resultados positivos anteriormente obtidos. Também se verificou, que após o período de reabilitação, o grupo que recebeu a suplementação de HMB, aumentou a massa

muscular dos membros inferiores e melhorou a força. O que pode indicar um efeito sinérgico do HMB e do exercício[23].

Após o transplante de fígado é comum haver fatores que possam comprometer a recuperação muscular, como a terapêutica crónica de imunossupressores, a diminuição da mobilidade e outras complicações cirúrgicas. Lattanzi *et al.*, numa amostra de indivíduos pós transplante hepático, mostraram que a suplementação de HMB (3g/dia), durante 12 semanas, foi capaz de melhorar significativamente a massa muscular esquelética apendicular e a circunferência muscular do braço, bem como o teste da força. Desse trabalho concluem um efeito positivo na recuperação da massa muscular e da força após transplante de fígado[25].

Para otimizar o fornecimento de macro e micronutrientes em doentes com défices nutricionais é adicionado HMB a suplementos nutricionais orais hiperproteicos[22].

Em idosos com a DPOC, a suplementação de HP-HMB foi associada à diminuição do risco de mortalidade após alta hospitalar[26]. O que vai de encontro a outro estudo realizado em 2016, que sugere que a suplementação de HP-HMB diminui a mortalidade e melhora o estado nutricional de idosos desnutridos[27].

Também em idosos com problemas cardiovasculares e pulmonares, a suplementação nutricional oral com HMB levou a melhorias do estado nutricional e da força de preensão da mão durante e após a hospitalização[28].

O HP-HMB pode melhorar o estado nutricional, bem como a qualidade de vida, dando maior independência e autossuficiência nas atividades diárias dos idosos[29].

O efeito da suplementação em HMB foi estudado em diferentes patologias que envolvem perda muscular, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), bronquiectasia, caquexia oncológica e SIDA.

No caso de doenças do foro respiratório, um estudo realizado em doentes com DPOC de uma Unidade de Cuidados Intensivos sugeriu que a suplementação de HMB podia levar a um efeito anti-inflamatório, devido à diminuição dos marcadores inflamatórios, e anticatabólico, reduzindo a degradação de proteínas, bem como a melhoria da função pulmonar e num grupo de doentes com bronquiectasia, um estudo demonstra que a suplementação nutricional oral de HMB aliada a reabilitação pulmonar, parece poder melhorar a força muscular e a qualidade de vida[30, 31].

O aumento da degradação de proteínas e a perda de músculo esquelético são características da caquexia, que resultam em perda de força, fraqueza e fadiga, contribuindo para a mortalidade[32]. A via ubiquitina-proteassoma é considerada uma das vias que mais contribui para a degradação da proteína muscular neste tipo de patologia. Recentemente foi sugerido que o HMB poderia ser mais eficaz do que a leucina, ao atenuar a expressão aumentada dos principais componentes desta via[33]. O que vai de encontro aos resultados, anteriormente, obtidos por Smith *et al.*, que sugeriu a suplementação de HMB como um possível tratamento da atrofia muscular na caquexia oncológica e na SIDA[19].

A suplementação em HMB pode também melhorar o balanço azotado em doentes em estado crítico, que geralmente têm um balanço azotado negativo, associado a perdas musculares[34]. Assim, juntamente com outros aminoácidos,

pode ser uma estratégia utilizada no suporte nutricional de doentes com queimaduras graves[35].

A osteoporose é uma doença óssea metabólica, que se caracteriza pela diminuição da densidade óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo. Uma das abordagens possíveis para o tratamento da osteoporose, passa pela utilização de agentes que promovam reações anabólicas, que influenciam o metabolismo do tecido ósseo, tendo sido testada a suplementação de HMB. E sugerido que o HMB pode ser aplicado como um tratamento eficaz na osteoporose, pois melhorou significativamente a densidade mineral óssea dos doentes com aquela patologia[36].

A sarcopenia é uma síndrome geriátrica que consiste na perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e da sua função, o que representa um fator de risco e pode levar a complicações graves[37]. Resulta da atrofia progressiva das fibras musculares, associada ao envelhecimento[38]. O HMB pode ser uma estratégia de prevenção e tratamento dessa condição, aliada a suplementação nutricional hiperenergética e hiperproteica[39, 40].

As concentrações de HMB estão diretamente relacionadas com a percentagem de massa magra e força em idosos. Com o envelhecimento, a produção endógena de HMB vai diminuindo, levando à atrofia muscular, o que contribui para a perda de força e, consequentemente, para a incapacidade funcional[41]. Outra complicação que advém do envelhecimento, é a falta de apetite e de fome, que resulta na redução de ingestão de alimentos e energia, e que está muitas vezes associada à desnutrição[42].

A suplementação de HMB em idosos parece melhorar a qualidade, força e função muscular, como também prevenir e retardar o declínio no desempenho

físico do envelhecimento. Aliada ao treino de resistência, pode, segundo alguns autores, diminuir a percentagem de gordura abdominal e aumentar a quantidade de massa magra[43-46]. Rathmacher *et al.* obtiveram, recentemente, aquando da realização do primeiro estudo de longo prazo resultados que vão de encontro a essa hipótese. Durante 12 meses, 117 idosos foram divididos em 4 grupos que correspondiam a diferentes tipos de tratamento: grupo de controlo com exercício; grupo de HMB e vitamina D com exercício; grupo de controlo sem exercício; e grupo de HMB e vitamina D sem exercício. O suplemento utilizado no grupo controlo consistia num placebo de lactato de cálcio, e no grupo de HMB e vitamina D, era um combinado de CaHMB (3g/dia) e vitamina D3 (2000µL/dia). Demonstram que a suplementação conjunta de HMB e vitamina D, aumentam a força e função muscular em idosos, independentemente de estes participarem ou não em programas de exercício físico. Contudo, neste estudo não foi possível distinguir os efeitos independentes do HMB e da Vitamina D[47].

O HMB também demonstrou ser eficiente na recuperação de idosos submetidos a cirurgia ortopédica, acelerando a cicatrização de feridas, reduzindo o período de imobilização e aumentando a força muscular[48].

Outra das consequências do envelhecimento é a resistência à insulina, que está diretamente ligada ao desenvolvimento de doenças metabólicas. De forma a melhorar a sensibilidade à insulina, foi estudada a suplementação de HMB em idosos e em jovens adultos. Apesar de, nos jovens adultos, ter havido um efeito positivo, o mesmo não aconteceu nos idosos. O uso de HMB de forma a melhorar a sensibilidade à insulina, não parece ser uma alternativa viável em idosos[49].

Dosagem, segurança e forma de administração da suplementação de HMB

A ingestão de 3g/dia de HMB foi a que demonstrou mais eficácia, comparativamente com doses mais baixas. A dose de 6g/dia não pareceu apresentar nenhuma vantagem. A dosagem de HMB mais comumente utilizada foi também a de 3g/dia[10, 11, 50].

A suplementação de HMB parece ser segura, em jovens, idosos e populações saudáveis, pois não foram apresentados efeitos adversos[15, 51, 52].

Atualmente, o HMB é comercializado sob a forma de sal de cálcio (CaHMB), no entanto, outras formas de administração foram estudadas. Fuller *et al.* demonstraram que a administração de HMB sob a forma de ácido gordo em gel (HMB-FA), comparada com a administração de CaHMB em cápsula, teve melhores resultados na concentração de HMB no plasma sanguíneo, o que pode melhorar a disponibilidade e eficácia de HMB nos tecidos[53]. Até à data, os estudos realizados em seres humanos demonstraram coerência, sendo a administração sob a forma de HMB-FA, em comparação com a administração sob a forma de CaHMB, a que apresenta maior biodisponibilidade plasmática[54].

No mercado, estão disponíveis, para venda, suplementos nutricionais, utilizados para suporte nutricional entérico que na sua composição contêm HMB, sob a forma de um pó para ser constituído ou sob a forma líquida. Relativamente à sua composição, estes produtos são semelhantes, contendo alto teor de proteína, vitamina D e HMB sob a forma de CaHMB. Em 100 ml de produto, ambos contêm, aproximadamente, 0,69g de CaHMB, o que corresponde a 0,55g de HMB[55, 56].

Análise crítica e Conclusões

O HMB apresenta diferentes mecanismos de ação, que incluem a ativação da via de sinalização mTOR e a estimulação da atividade do eixo GH/IGF-1, que promovem a síntese de proteínas, e a inibição do sistema-ubiquitina-proteassoma, que diminui a degradação proteica.

A suplementação de HMB demonstrou preservar a massa magra durante o período de repouso na cama, o que, eventualmente, se poderá traduzir na manutenção da massa muscular durante a hospitalização. Mostrou também aumentar a massa muscular quando aliado a treino de reabilitação, o que é fulcral para a recuperação.

Apesar das evidências serem pouco sustentadas[2], o HMB isolado ou aliado a outros compostos, revelou ser eficaz no suporte nutricional em condições patológicas, como a DPOC, sarcopenia e doentes em estado crítico. Tendo sido constatado que o HMB previne a degradação muscular, melhora a massa e força muscular.

Estudos em animais sugerem que o HMB pode ser uma estratégia eficaz para atrofia muscular na caquexia oncológica[19]. Contudo, os estudos em humanos são escassos, o que dificulta a extrapolação. Assim, não foi possível determinar a eficácia deste suplemento na caquexia oncológica.

A produção endógena de HMB é inversamente proporcional ao aumento da idade, o que acarreta consequências negativas, como a degeneração progressiva do músculo. A suplementação de HMB pode assim contribuir para melhorar a força e função muscular, prevenindo e retardando a atrofia muscular, levando a uma melhoria da qualidade de vida.

A grande maioria dos estudos aqui apresentados, utilizou a dose de 3g/dia de HMB, baseando-se em estudos anteriores, já publicados. No entanto, são necessários mais estudos para se validar a melhor dosagem, variando a dose administrada, o tipo de suplemento e o grau de catabolismo.

Relativamente à administração, a maioria não usou HMB por si só, mas sim, combinado com outros compostos (HMB/Vitamina D, suplemento nutricional oral enriquecido com HMB e HMB/arginina/glutamato), que pode influenciar os resultados, uma vez que, tanto a vitamina D, como a proteína, através de diferentes mecanismos, contribuem para a hipertrofia muscular [15, 30, 35, 40, 47, 50, 53].

De facto, existem evidências da suplementação de HMB no suporte nutricional, contudo estas evidências são pouco suportadas e como tal é necessário haver estudos mais completos, principalmente, utilizando o HMB isolado, para se comprovar com mais certezas o seu efeito.

Referências

1. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2017; 8(4):529-41.

2. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al. ß-Hydroxy-ß-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition. 2019; 109(4):1119-32.

3. Wandrag L, Brett SJ, Frost G, Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2015; 28(4):313-30.

4. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2015; 61(2):168-75.

5. Hasselgren P-O. ß-Hydroxy-ß-methylbutyrate (HMB) and prevention of muscle wasting. Metabolism. 2014; 63(1):5-8.

6. Szcześniak KA, Ostaszewski P, Fuller Jr JC, Ciecierska A, Sadkowski T. Dietary supplementation of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate in animals – a review. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2015; 99(3):405-17.

7. Girón MD, Vílchez JD, Salto R, Manzano M, Sevillano N, Campos N, et al. Conversion of leucine to ß-hydroxy-ß-methylbutyrate by α-keto isocaproate

dioxygenase is required for a potent stimulation of protein synthesis in L6 rat myotubes. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016; 7(1):68-78.

8. Zanchi NE, Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, de Siqueira Filho MA, Felitti V, Lira FS, et al. HMB supplementation: clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. Amino Acids. 2011; 40(4):1015-25.

9. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite ß-hydroxy ß-methylbutyrate (HMB). The Journal of Nutritional Biochemistry. 1997; 8(6):300-11.

10. Wilson JM, Fitschen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2013; 10(1):6.

11. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. Amino Acids. 2013; 45(6):1273-92.

12. Adaptado de Kaczka P, Michalczyk MM, Jastrząb R, Gawelczyk M, Kubicka K. Mechanism of Action and the Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Different Types of Physical Performance - A Systematic Review. J Hum Kinet. 2019; 68:211-22.

13. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. Nutrition. 2013; 29(1):29-36.

14. Pimentel GD, Rosa JC, Lira FS, Zanchi NE, Ropelle ER, Oyama LM, et al. ß-Hydroxy-ß-methylbutyrate (HMß) supplementation stimulates skeletal muscle hypertrophy in rats via the mTOR pathway. Nutrition & Metabolism. 2011; 8(1):11.

15. Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. Effects of leucine and its metabolite ß-hydroxy-ß-methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. The Journal of Physiology. 2013; 591(11):2911-23.

16. Eley HL, Russell ST, Baxter JH, Mukerji P, Tisdale MJ. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2007; 293(4):E923-31.

17. Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, Giannocco G, Nunes MT. Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMß) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats. Growth Hormone & IGF Research. 2011; 21(2):57-62.

18. Kovarik M, Muthny T, Sispera L, Holecek M. Effects of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate treatment in different types of skeletal muscle of intact and septic rats. Journal of Physiology and Biochemistry. 2010; 66(4):311-19.

19. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of Proteasome-Induced Proteolysis in Skeletal Muscle by ß-Hydroxy-ß-Methylbutyrate in Cancer-Induced Muscle Loss. Cancer Research. 2005; 65(1):277-83.

20. He X, Duan Y, Yao K, Li F, Hou Y, Wu G, et al. ß-Hydroxy-ß-methylbutyrate, mitochondrial biogenesis, and skeletal muscle health. Amino Acids. 2016; 48(3):653-64.

21. Nunes EA, Lomax AR, Noakes PS, Miles EA, Fernandes LC, Calder PC. ß-Hydroxy-ß-methylbutyrate modifies human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine production in vitro. Nutrition. 2011; 27(1):92-99.

22. Sanz-Paris A, Camprubi-Robles M, Lopez-Pedrosa JM, Pereira SL, Rueda R, Ballesteros-Pomar MD, et al. Role of Oral Nutritional Supplements Enriched with ß-Hydroxy-ß-Methylbutyrate in Maintaining Muscle Function and Improving Clinical Outcomes in Various Clinical Settings. J Nutr Health Aging. 2018; 22(6):664-75.

23. Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, et al. Effect of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2013; 32(5):704-12.

24. Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2010; 19(2):200-8.

25. Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, Mennini G, D'Ambrosio D, Farcomeni A, et al. The Effect of 12 Weeks of ß-Hydroxy-ß-Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study. Nutrients. 2019; 11(9):2259.

26. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese LE, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2020

27. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. Clinical Nutrition. 2016; 35(1):18-26.

28. Matheson EM, Nelson JL, Baggs GE, Luo M, Deutz NE. Specialized oral nutritional supplement (ONS) improves handgrip strength in hospitalized,

malnourished older patients with cardiovascular and pulmonary disease: A randomized clinical trial. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2020

29. de Luis DA, Izaola O, López L, Blanco B, Colato CA, Kelly OJ, et al. AdNut study: effectiveness of a high calorie and protein oral nutritional supplement with ß-hydroxy-ß-methylbutyrate in an older malnourished population in usual clinical practice. Eur Geriatr Med. 2018; 9(6):809-17.

30. Olveira G, Olveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). Clinical Nutrition. 2016; 35(5):1015-22.

31. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2006; 15(4):544-50.

32. Siddiqui R, Pandya D, Harvey K, Zaloga GP. Nutrition modulation of cachexia/proteolysis. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2006; 21(2):155-67.

33. Mirza KA, Pereira SL, Voss AC, Tisdale MJ. Comparison of the anticatabolic effects of leucine and Ca-ß-hydroxy-ß-methylbutyrate in experimental models of cancer cachexia. Nutrition. 2014; 30(7):807-13.

34. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, Frisch DA, Nielson J, Barber A, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. The Journal of trauma. 2007; 62(1):125-31; discussion 31-2.

35. Erdem D, Sözen İ, Çakırca M, Örnek D, Kanyılmaz D, Akan B, et al. Effect of Nutritional Support Containing Arginine, Glutamine and ß-hydroxy-ß-methylbutyrate on the Protein Balance in Patients with Major Burns. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019; 47(4):327-33.

36. Tatara MR, Krupski W, Majer-Dziedzic B. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report. Medicine (Baltimore). 2017; 96(41):e8178-e78.

37. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing. 2014; 43(6):748-59.

38. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. Journal of the American Medical Directors Association. 2016; 17(9):789-96.

39. Cramer JT, Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Hickson M, Zamboni M, Pereira SL, et al. Impacts of High-Protein Oral Nutritional Supplements Among Malnourished Men and Women with Sarcopenia: A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. Journal of the American Medical Directors Association. 2016; 17(11):1044-55.

40. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. Maturitas. 2017; 101:42-50.

41. Kuriyan R, Lokesh DP, Selvam S, Jayakumar J, Philip MG, Shreeram S, et al. The relationship of endogenous plasma concentrations of β-Hydroxy β-Methyl Butyrate (HMB) to age and total appendicular lean mass in humans. Experimental Gerontology. 2016; 81:13-18.

42. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? Clinical Nutrition. 2018; 37(4):1121-32.

43. Stout JR, Fukuda DH, Kendall KL, Smith-Ryan AE, Moon JR, Hoffman JR. β-Hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) supplementation and resistance exercise significantly reduce abdominal adiposity in healthy elderly men. Experimental Gerontology. 2015; 64:33-34.

44. Stout JR, Smith-Ryan AE, Fukuda DH, Kendall KL, Moon JR, Hoffman JR, et al. Effect of calcium β-hydroxy-β-methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+yrs: A randomized, double-blind pilot trial. Experimental Gerontology. 2013; 48(11):1303-10.

45. De Luis DA, Izaola O, Bachiller P, Perez Castrillon J. EFFECT ON QUALITY OF LIFE AND HANDGRIP STRENGTH BY DYNAMOMETRY OF AN ENTERAL SPECIFIC SUPLEMENTS WITH BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE AND VITAMIN D IN ELDERLY PATIENTS. Nutricion hospitalaria. 2015; 32(1):202-7.

46. Berton L, Bano G, Carraro S, Veronese N, Pizzato S, Bolzetta F, et al. Effect of Oral Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Physical Performance in Healthy Old Women Over 65 Years: An Open Label Randomized Controlled Trial. PLOS ONE. 2015; 10(11):e0141757.

47. Rathmacher JA, Pitchford LM, Khoo P, Angus H, Lang J, Lowry K, et al. Long-term Effects of Calcium ß-Hydroxy-ß-Methylbutyrate and Vitamin D3 Supplementation on Muscular Function in Older Adults With and Without Resistance Training: A Randomized, Double-blind, Controlled Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(11):2089-97.

48. Ekinci O, Yanık S, Terzioğlu Bebitoğlu B, Yılmaz Akyüz E, Dokuyucu A, Erdem Ş. Effect of Calcium ß-Hydroxy-ß-Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: A Randomized Controlled Study. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2016; 31(6):829-35.

49. Herrod PJJ, Gharahdaghi N, Rudrappa SS, Phillips HG, Ranat RA, Hardy EJO, et al. The impact of acute beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) ingestion on glucose and insulin kinetics in young and older men. J Funct Foods. 2020; 73:104163-63.

50. Wilkinson DJ, Hossain T, Limb MC, Phillips BE, Lund J, Williams JP, et al. Impact of the calcium form of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate upon human skeletal muscle protein metabolism. Clinical Nutrition. 2018; 37(6, Part A):2068-75.

51. Borack MS, Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. The Journal of Nutrition. 2016; 146(12):2625S-29S.

52. Silva VR, Belozo FL, Micheletti TO, Conrado M, Stout JR, Pimentel GD, et al. ß-hydroxy-ß-methylbutyrate free acid supplementation may improve recovery and muscle adaptations after resistance training: a systematic review. Nutrition Research. 2017; 45:1-9.

53. Fuller JC, Sharp RL, Angus HF, Baier SM, Rathmacher JA. Free acid gel form of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate (HMB) improves HMB clearance from plasma in human subjects compared with the calcium HMB salt. British Journal of Nutrition. 2011; 105(3):367-72.

54. Fuller JC, Sharp RL, Angus HF, Khoo PY, Rathmacher JA. Comparison of availability and plasma clearance rates of ß-hydroxy-ß-methylbutyrate delivery in the free acid and calcium salt forms. British Journal of Nutrition. 2015; 114(9):1403-09.

55. Abbott. ENSURE® NUTRIVIGOR® VANILLA POWDER 400 g [website]. 2019. [atualizado em: 2021 fev 24]. Disponível em: https://www.ensure.abbott/za/products/ensure-nutrivigor-vanilla-400g/.

56. Abbott. ENSURE PLUS ADVANCE [website]. 2021. [atualizado em: 2021 fev 24]. Disponível em: https://nutrition.abbott/uk/product/ensure-plus-advance.

