

SÍNTESE PROTEICA MUSCULAR E INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3: ASPECTOS ATUAIS

João Araújo Paim¹, Andre Luiz Lopes², Tamires Ramos Ferreira³,
Mariana Carvalho de Almeida Conceição⁴

Resumo: A síntese proteica muscular é um processo complexo e importante no envelhecimento, atividade física e hipertrofia muscular. A regulação da síntese proteica envolve etapas importantes, como a transcrição, tradução e a ativação da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). O mTOR é encontrado em dois grandes complexos, o mTORC1 e o mTORC2. O mTORC1 desempenha papel importante no processo de hipertrofia das células musculares e compreende um conjunto de interações entre fatores que regulam positiva e negativamente a síntese proteica. O ômega 3 é um ácido graxo polinsaturado essencial capaz de aumentar a sinalização anabólica ativando a fosforilação do mTOR e, consequentemente, a p70 quinase S6 ribossomal 1 (p70S6). É possível que essa ativação ocorra por estímulo direto ao homólogo R enriquecido no cérebro (Rheb) e à proteína humana vacuolar de ordenação 34 (Hvps34). Devido à possibilidade anabólica do ômega 3, ele tem sido estudado como uma intervenção suplementar no tratamento da sarcopenia e auxílio no processo de hipertrofia muscular. Futuros estudos são necessários para melhor compreensão sobre a síntese proteica muscular e a suplementação de ácidos graxos.

Palavras-chave: Síntese proteica. Sarcopenia. Sinalização anabólica. Ômega 3.

1 INTRODUÇÃO

A síntese proteica muscular é um processo complexo e fundamental, pois consiste na capacidade do músculo captar aminoácidos promovendo a manutenção e/ou o crescimento das células musculares. A sua regulação recebeu atenção significativa ao longo das últimas décadas devido a sua importância no envelhecimento, processos patológicos e hipertrofia muscular (MATTHEWS, 1999; DRUMMOND, 2009; CHURCHWARD, 2012).

O músculo esquelético é extremamente importante, uma vez que corresponde a cerca de 50% do conteúdo de proteínas corporais e funciona muito mais do que uma estrutura de contenção e sustentação. Esse tecido é o principal componente dinâmico do corpo humano e possibilita

1 Graduação em Nutrição pela Universidade Salvador - UNIFACS (2012). Antropometrista nível 1 pela "International Society For The Advancement of Kinanthropometry – ISAK (Austrália). Pós-Graduando em nutrição clínica e esportiva pelo IPGS. Profissional com experiência na área de nutrição esportiva e suplementação. Atualmente é o nutricionista coordenador da Rede Nutrition Store.

2 Graduação em Educação Física pela Universidade Luterana do Brasil (2005). Doutor em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2014). Professor da Univates. Possui qualificação internacional concedida pela Sociedade Internacional para Avanço da Cineantropometria (ISAK), sendo instrutor da metodologia com o grau de cineantropometrista nível III.

3 Graduação em Nutrição Universidade Salvador, UNIFACS (2013). Especialização em Nutrição Clínica: Metabolismo, Prática e TN. Universidade Estácio de Sá, UNESA (2013).

4 Graduação em Nutrição pela Universidade Salvador (2013). Pós-graduanda em Nutrição Clínica: Metabolismo, Prática e Terapia Intensiva. Possui estágio extracurricular promovida pelo 12º Centro de Saúde Alfredo Bureau no atendimento ambulatorial e atendimento na assistência (urgência e emergência).

a realização de todos os movimentos (MATTHEWS, 1999; DRUMMOND, 2009; ROGERO, TIRAPEGUI, 2008).

Em relação ao metabolismo da glicose, ele atua como um reservatório de glicogênio e exerce atividade na oxidação de ácidos graxos e síntese de proteínas, além de funcionar como um dos maiores contribuintes para a modificação da taxa metabólica basal (HELGE, 2006; SAHLIN, 2007; LOENNEKE, 2012).

O turnover proteico envolve regulações entre síntese e degradação de aminoácidos. Esse fenômeno é necessário para manter o “pool” metabólico e a capacidade de satisfazer a demanda de aminoácidos nas várias células e tecidos do organismo (BURD, 2008; ROGERO, TIRAPEGUI, 2008).

É possível analisar o turnover de acordo com o balanço nitrogenado, que representa a diferença entre quantidade de nitrogênio consumido e excretado por dia (ROGERO, TIRAPEGUI, 2008; PHILLIPS, 2012). As taxas de síntese proteica muscular são moduladas positivamente pela intensidade do exercício físico, estímulos hormonais e ingestão de nutrientes e negativamente pela inatividade física, doenças crônicas inflamatórias como o câncer e perda de massa muscular no envelhecimento (WOLINSKY, 1992; KYLE, 2001; SMITH, 2011; WELLE, 1994; DRUMMOND, 2009; PHILLIPS, 2012).

Estudos demonstram que a suplementação do ômega 3 pode ser potencialmente útil para o tratamento e a prevenção da sarcopenia (SMITH, 2011), melhora da força muscular e da capacidade funcional (RODACKI, 2012), impedimento da perda de massa muscular em ratos queimados (ALEXANDER, 1986), aumento da taxa de síntese proteica e fosforilação do mTOR induzido por aminoácidos e insulina tanto em idosos quanto em adultos (SMITH, 2011).

Embora os mecanismos sejam atualmente desconhecidos, sugere-se que o ômega 3 apresenta propriedades anabólicas via a sua capacidade para aumentar a sensibilidade do músculo esquelético em captar aminoácidos (FETTERMAN, 2009; SMITH, 2011; CHURCHWARD, 2012).

O propósito da presente revisão foi destacar os mecanismos de regulação da síntese proteica em humanos, citando os principais artigos que correlacionam o uso da suplementação de ômega 3 como potencial anabólico e a sua influência na síntese proteica muscular.

2 METODOLOGIA

O presente artigo foi realizado mediante uma pesquisa de estudos indexados às bases de dados Medline, Pubmed e Scielo entre 1º/01/1986 a 20/04/2012. Para seleção dos artigos, buscaram-se estudos relacionados à influência do ômega 3 e regulação da síntese proteica muscular, perfazendo as seguintes combinações de palavras: ácidos graxos ômega 3 na síntese proteica (*Omega 3 fatty acids in the protein synthesis*), regulação da síntese proteica muscular (*regulation of muscle protein synthesis*) e vias de sinalização do mTOR (*signaling pathways mTOR*).

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que continham em seu título algumas palavras-chave das combinações descritas e que não se repetiam em outra base de dados. Foram encontrados 69 artigos que foram lidos e incluídos nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Etapas da síntese proteica

O processo em que as proteínas são sintetizadas fornece informação necessária para a compreensão das diferenças genéticas. A sequência de aminoácidos de uma proteína em particular é geneticamente controlada e exercida por meio de um polinucleotídeo, o ácido desoxirribonucleico

“DNA” (BRUCE, 2001; DEVLIN, 2002 apud ROGERO, TIRAPEGUI; 2007). Esse processo pode ser dividido em duas etapas: transcrição e tradução.

3.2 Transcrição

O RNA mensageiro (mRNA) é utilizado para carrear informação a partir do DNA dos cromossomos até a superfície dos ribossomos, que estão presentes no citosol (ROGERO, TIRAPEGUI, 2008).

Nesse processo, as bases pareiam-se: a adenina se liga à uracila; a timina à adenina; a citosina à guanina, e assim sucessivamente, havendo intervenção da enzima RNA-polimerase nas ligações dos aminoácidos. A sequência de três bases nitrogenadas de mRNA forma um códon, responsável pela codificação dos aminoácidos. Dessa forma, a molécula de mRNA replica a mensagem do DNA, migra do núcleo para os ribossomos, atravessando os poros da membrana plasmática e forma um molde para a síntese proteica (CHAMPE, 1996 apud ROGERO; TIRAPEGUI, 2007; MOTTA, 2011).

3.3 Tradução

Na fase de tradução, a mensagem contida no mRNA é decodificada e o ribossomo a utiliza para sintetizar proteína de acordo com a informação dada. Os ribossomos são formados por duas subunidades: menor e maior. Enquanto, concomitantemente, a subunidade menor faz ligação com o mRNA, a maior tem dois sítios, podendo cada um deles se unir a duas moléculas de RNA transportador (tRNA). O fim do processo se dá quando o ribossomo passa por um códon de terminação e não ocorre mais entrada de tRNA (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008; MOTTA, 2011).

O ribossomo se solta do mRNA. A proteína específica é formada e liberada dando início à síntese proteica (CHAMPE, 1996 apud ROGERO e TIRAPEGUI, 2007; MOTTA, 2011). Anterior à etapa de tradução, no interior da célula ocorre a ativação da proteína denominada “alvo da rampamicina em mamíferos”, conhecida como mTOR (BELLEN, 2008).

3.4 Influência do ômega 3 sobre os fatores de regulação da síntese proteica muscular

O mTOR funciona como uma chave reguladora no controle da síntese proteica e possui um peso molecular muito grande “289 kDa” (BELEN, 2008; DRUMMOND, 2009). Essa proteína é encontrada dentro de dois complexos: mTORC1 e mTORC2. (DRUMMOND, 2009). Além do mTOR, duas proteínas também estão presentes no complexo: a subunidade proteica Beta G mTORC1 (GBL) e a proteína reguladora da associação mTOR, mais conhecida como “Raptor” (BODINEE, 2001 apud DRUMMOND, 2009). O mTORC1 tem sido implicado no reforço da biogênese ribossomal, aumentando a atividade dos ribossomos no citosol, por meio da proteína de associação *c-Myc* “*C-Myc*” (BODINEE, 2001 apud DRUMMOND, 2009).

O complexo de esclerose tuberosa (TSC2) é um inibidor da proteína denominada “homólogo RAS enriquecido no cérebro” (Rheb), o qual vem sendo estudado como um regulador frequente de estímulos ao mTORC1 (HSU, 2007 apud DRUMMOND, 2009). Recentemente foi proposta a suplementação do ácido graxo ômega 3 para estímulo da síntese proteica por meio dessa proteína (BYFIELD, 2005; GOODMAN, 2010; SMITH, 2011).

O ômega 3 é um ácido graxo polinsaturado de cadeia longa classificado como essencial (CASTRO; GONZALEZ, 2002; NOVELLO, 2008; GIL, 2012). O ácido α -linolênico (ALA; 18:3 n-3), ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3) e o docosahexaenoico (DHA; 22:6 n-30) são os exemplos mais encontrados na natureza (NOVELLO, 2008; GIL, 2012).

Além do Rheb, uma proteína tem sido implicada na mediação dos sinais provenientes do ômega 3 para estímulo do mTORC1 – a proteína humana vacuolar de ordenação 34 (Hvps34). É possível que o ômega 3 participe da sinalização do mTOR por meio dessa proteína pela sua ativação. Consequentemente, ocorre a forforilação do mTOR, dando início à síntese proteica (BYFIELD, 2005; HORNBERGER, 2006; FINDLAY, 2007; DRUMMOND, 2009).

Uma vez que o ômega 3 estimula o Rheb e a Hvps34, inicia-se uma cascata de sinalização e ativação do mTOR na síntese proteica por meio de duas proteínas regulatórias-chave: proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1) e a p70 quinase S6 ribossomal 1 “p70S6k” (ANTHONY et al., 2001; ANTHONY et al., 2000 apud ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

A 4E-BP1 é uma proteína inibidora do fator eucariótico de iniciação da tradução proteica conhecida como eIF4E. Quando a 4E-BP1 é fosforilada, o eIF4E é liberado e pode unir-se ao fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G), o qual está também sob o controle do mTOR, formando o complexo do fator eucariótico de iniciação 4F (eIF4F). A montagem desse complexo é necessária para a continuação da etapa de iniciação da tradução do RNA mensageiro (ANTHONY et al., 2001; ANTHONY et al., 2000 apud ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

O mTOR ativa também a p70S6k, que estimula a iniciação da tradução e a alongação da síntese proteica. A p70S6k, quando ativada, fosforila e inativa a enzima quinase do fator de alongação eucariótico 2 (eEF2K), fato este que permite que o eEF2 seja ativado, promovendo a alongação e iniciando a síntese proteica (SHAN et al., 2000; KIMBALL, JEFFERSON, 2006; ROGERO, TIRAPEGUI, 2008; DRUMMOND, 2009). A p70s6k também fosforila a proteína ribossomal s6 (rps6) o que tem influência positiva no complexo de tradução e aumento da célula muscular (SARBASSOV, 2006 apud DRUMMOND, 2009). Também é possível que a suplementação de ômega 3 comprometa a membrana lipídica alterando a sua composição e fluidez. O aumento do teor de DHA na membrana ativa a proteína quinase C (PKC), que, por sua vez, estimula a atividade do complexo de tradução, dando início à síntese proteica (BYFIELD, 2005; GOODMAN, 2010; STILLWELL, 2003; MANSILLA, 2008; SMITH, 2011).

Um estudo conduzido por Baar e Esser (1999) mostraram que a via mTOR pode ser associada, a longo prazo, com o aumento da massa muscular, devido à correlação positiva entre a fosforilação aguda do mTOR e da p706sk. Esse aumento da massa muscular ocorreu ao longo de seis semanas de estimulação elétrica em roedores. Curiosamente a associação da fosforilação da S6K1 e o aumento da massa muscular também foram demonstrados em seres humanos após 12 semanas de treinamento resistido (TERZIS, 2008).

Para elucidar ainda mais o papel do mTOR, a rapamicina, um inibidor específico é comumente usado para estudar o crescimento muscular na célula de modelos animais (ANTHONY, 2000). Isso foi demonstrado por Bodinne e colaboradores (2000) que utilizaram a rapamicina para bloquear a hipertrofia muscular após sobrecarga funcional em roedores, sugerindo um papel importante em que o mTOR é responsável pelo controle do crescimento muscular.

Em relação ao mTORC2, são necessários mais estudos, embora se acredita que ele parece não estar envolvido na regulação da iniciação da tradução e alongamento da síntese proteica (BODINEE, 2001 apud DRUMMOND, 2009).

3.5 Suplementação de ômega 3 e os fatores que afetam a sarcopenia associada ao envelhecimento.

A população mundial está envelhecendo. Estima-se que, de 1996 a 2025, o percentual de idosos aumentará cerca de 200% nos países em desenvolvimento e a maior prevalência da perda da capacidade funcional em idosos ocorre no sexo feminino. Esse aspecto está intimamente relacionado

à redução da massa muscular decorrente do envelhecimento (RICE, 1992; GURALNIK, 1995; FRIED, 1997 apud SILVA, 2006).

A sarcopenia, caracterizada por redução da massa muscular em idosos, tem causas multifatoriais, sendo as mais importantes a inatividade física, inflamação, estresse oxidativo e resistência a substâncias anabólicas (MILLWARD, 2012). Homens e mulheres idosos com menor nível de atividade física têm também menor massa muscular e maior prevalência da “incapacidade” física (EVANS, 2002 apud SILVA, 2006). A prática regular de exercícios lentifica a perda de massa muscular e a intervenção mais segura é a combinação de exercícios de força com a suplementação de ômega 3. Essa combinação pode ser uma alternativa eficaz para a melhoria da força muscular e a capacidade funcional em idosos (DOHERTY, 2003; SILVA, 2006; RODACKI, 2012).

Rodacki e colaboradores (2012) determinaram o efeito crônico da suplementação de ômega 3 no treinamento de força e na capacidade neuromuscular em mulheres idosas. Os grupos que receberam dois gramas de ômega 3 por dia (0,4 gramas de EPA e 0,3 gramas de DHA) combinados ao exercício de força tiveram melhoria na força muscular e na capacidade funcional ao longo de 60 e 150 dias. O possível mecanismo está vinculado à alteração da fluidez da membrana e ao aumento da sensibilidade à acetilcolina. A acetilcolina é um neurotransmissor excitatório que desencadeia o processo de contração, facilitando a transmissão sináptica na junção neuromuscular, provocando, assim, uma contração mais rápida, melhorando a força nos indivíduos (RODACKI, 2012).

A resistência às substâncias anabólicas acontece no músculo, no qual pode ocorrer uma incapacidade em elevar as taxas de síntese proteica (SILVA, 2006; MILLWARD, 2012). Essa incapacidade no músculo pode ser causada por um defeito na cascata de sinalização do mTOR e fosforilação da P70s6k por meio da atividade inflamatória aumentada (GUILLET, 2004; CUTHBERTSON, 2005 RASMUSSEN, 2006; RIEU, 2009; SMITH, 2011). O declínio hormonal associado à redução da massa muscular é um fator determinante para o catabolismo com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , e IL-1). Em idosos, isso acontece e pode estimular a perda de aminoácidos e a quebra de proteínas das fibras musculares (SILVA, 2006; MILLWARD, 2012).

Em 2011, Smith e colaboradores determinaram o efeito da suplementação de ômega 3 na taxa de síntese proteica e na cascata de sinalização anabólica em idosos. Após oito semanas de tratamento, observaram aumento nas taxas de síntese proteica muscular, fosforilação do mTOR e na p70s6k. Essas alterações ocorreram no grupo de idosos que receberam quatro gramas de ômega 3 com 1,8 gramas do ácido eicosapentaenoico (EPA) e 1,5 gramas do ácido docosaenoico (DHA), sugerindo um papel anabólico do ômega 3, atenuando a resistência anabólica, podendo ser útil como um agente terapêutico no tratamento da sarcopenia.

3.6 Aumento da síntese proteica em adultos

Smith (2011) e colaboradores realizaram um estudo com adultos saudáveis entre 25 e 45 anos para determinar se a suplementação de ômega 3 (4 gramas, sendo 1,8 gramas EPA e 1,5 gramas de DHA) durante oito semanas elevariam as taxas de síntese proteica muscular. Após esse período, eles avaliaram as taxas de síntese proteica, tamanho da célula, capacidade de síntese proteica, e a sinalização anabólica mediada pela fosforilação do mTOR e p70s6k. As taxas de síntese proteica, o tamanho da célula e a sinalização anabólica estavam mais elevadas após a suplementação de ômega 3.

Nesse estudo foram fornecidas evidências de que a suplementação de ômega 3 pode provocar um considerável aumento na resposta anabólica muscular na presença de aminoácidos e insulina em adultos. Essa descoberta complementa e amplia os resultados que Smith (2011) obteve com

idosos e demonstra que o ômega 3 não só alivia a resistência anabólica associada à idade avançada, mas pode realmente estimular a síntese proteica em adultos.

Os resultados em humanos indicam que o ômega 3 por si só não é suficiente para induzir um efeito anabólico, mas requerem estímulos nutricionais adicionais, tais como aminoácidos, e elevam o seu efeito anabólico pelo aumento da ativação da via de sinalização do mTOR, que é considerado um “ponto-chave” para controle da síntese proteica, crescimento das células musculares e a eficiência do processo de tradução de proteínas (BAAR, 1999; BODINE, 2001; DRUMMOND, 2009)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Depois de revisar a literatura especializada, pode-se concluir que: 1 - o ômega 3 pode ser mais uma opção para indivíduos que buscam hipertrofia – os estudos analisados demonstram que a suplementação na dieta aumenta a sinalização anabólica muscular mediada por aminoácidos e insulina em adultos e idosos; 2 - os mecanismos pelos quais o ômega 3 estimula a síntese proteica ainda não foram totalmente elucidados, sugere-se que atuam na fosforilação do mTOR, por meio de estímulos através do Rheb e HVps34; 3 - a suplementação de ômega 3 pode fornecer uma intervenção viável para combater a sarcopenia. Esta revisão mostra resultados que constituem uma boa base para futuras pesquisas sobre a interação entre a proteína muscular e a suplementação de ácidos graxos, devendo esse assunto ainda a ser explorado.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDE, J.W. et al. The importance of lipid type in the diet after burn injury. **Ann Surg.** 204, p. 1-8, 1986.
- ANTHONY, J.C. et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. **J Nutr.** 130, p. 2413-2419, 2000.
- ATHERTON, P.J.; SMITH, K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. **J Physiol.** 590.5, p. 1049-1057, 2012.
- BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70S6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **Am J Physiol Cell Physiol.** 276, p. C120-C127, 1999.
- BEELEN, M. et al. Protein coingestion stimulates muscle protein synthesis during resistance-type exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 295, p. E70-E77, 2008.
- BERDANIER, C.D. **Advanced nutrition: macronutrients.** 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2000. 327 p.
- BODINE, S.C. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. **Nat Cell Biol.** 3, p. 1014-1019, 2001.
- BROWNING, LM. n3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. **Proc Nutr Soc.** 62, p. 447-453, 2003.
- BRUCE, A. et al. **Molecular biology of the cell.** 4. ed. New York: Garland Science, 2001. 1649 p.
- BYFIELD, M.P. et al. hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase. **J Biol Chem.** 280, p. 33076-33082, 2005.
- BYFIELD, M. P. et al. hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase. **J. Biol. Chem.** 280, p. 33076-33082, 2005.
- CAMPBELL, M.K. **Bioquímica.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. 752 p.

- CASTRO-GONZALEZ, M. I. Acidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. **INCI**, vol. 27, n. 3, p. 128-136. mar. 2002. ISSN 0378-1844.
- CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A. **Bioquímica ilustrada**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Medicas Sul, 1996. 446 p.
- CHURCHWARD, T.A. et al. Nutritional regulation of muscle protein synthesis with resistance exercise: strategies to enhance anabolism. **Nutrition & Metabolism**. 9, p. 40, 2012.
- CORRADETTI, M.N. et al. The stress-induced proteins RTP801 and RTP801L are negative regulators of the mammalian target of rapamycin pathway. **J Biol Chem**. 280, p. 9769-9772, 2005.
- CUTHBERTSON, D. et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. **FASEB J**. 19, p. 422-424, 2005.
- DEVLIN, T.M. **Textbook of biochemistry: with clinical correlations**. 5. ed. New York: Wiley-Liss, 2002. 1216 p.
- DEYOUNG, M.P. et al. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. **Genes Dev**. 22: p. 239-251, 2008.
- DOHERTY T.J: Invited Review: Aging and Sarcopenia. **J Appl Physiol**. 95, p. 1717-1727, 2003.
- DRUMMOND, M.J. et al. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. **J Appl Physiol**. 106, p. 1374-1384, 2009.
- EVANS, W.J: Effects of exercise on senescent muscle. **Clin Orthop**. S211-20, 2002.
- FEDOR, D. KELLEY, D.S. Prevention of insulin resistance by n3 polyunsaturated fatty acids. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 12, p. 138-146, 2009.
- FETTERMAN, J.W. et al. Therapeutic potential of n3 polyunsaturated fatty acids in disease. **Am J Health Syst Pharm**. 66, p. 1169-1179, 2009.
- FINDLAY, G.M. et al. MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signalling. **Biochem J**. 403, p. 13-20, 2007.
- FRIED, L.P. et al. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. **J Am Geriatr Soc**. 45, p. 92-100, 1997.
- GAROFÓLO, A. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev. Nutr., Campinas**, 19(5), p. 611-621, set./out. 2006.
- GIL, A et al. Systematic reviews of the role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of disease. **British Journal of Nutrition**. p. S1-S2, jun. 2012.
- GINGRAS, et al. Long-chain omega-3 fatty acids regulate bovine whole-body protein metabolism by promoting muscle insulin signalling to the Akt-mTOR-S6K1 pathway and insulin sensitivity. **J Physiol**. 579, p. 269-284, 2007.
- GOODMAN, C. A. et al. A phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-independent activation of mammalian target of rapamycin signaling is sufficient to induce skeletal muscle hypertrophy. **Mol. Biol. Cell**. 21, p. 3258-3268, 2010.
- GUILLET, C. et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. **FASEB J**. 18, p. 1586-1587, 2004.

- GURALNIK, J.M. et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 332, p. 556-561, 1995.
- HELGE, J.W et al. Muscle triacylglycerol and hormonesensitive lipase activity in untrained and trained human muscles. *Eur J Appl Physiol.* 97, p. 566-572, 2006.
- HORNBERGER, T.A. et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. *Biochem J.* 380, p. 795-804, 2004.
- HORNBERGER, T.A.; CHIEN, S. Mechanical stimuli and nutrients regulate rapamycin-sensitive signaling through distinct mechanisms in skeletal muscle. *J Cell Biochem.* 97, p. 1207-1216, 2006.
- HSU, Y.C et al. Drosophila TCTP is essential for growth and proliferation through regulation of dRheb GTPase. *Nature.* 445, p. 785-788, 2007.
- INOKI, K. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol.* 4, p. 648-657, 2002.
- KIMBALL, S.R. Regulation of global and specific mRNA translation by amino acids. *J Nutr.* 132, p. 883-886, 2002.
- KYLE, U.G. et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr.* 55, p. 663-672, 2001.
- LIU, S. et al. Dietary omega-3 and polyunsaturated fatty acids modify fatty acyl composition and insulin binding in skeletal-muscle sarcolemma. *Biochem J.* 299, p. 831-837, 1994.
- LOENNEKE, J.P. Skeletal Muscle Hypertrophy: How important is Exercise Intensity? *Journal of Trainology.* 2, p. 28-31, 2012.
- LOMBARDO, Y.B.; CHICCO, A.G. Effects of dietary polyunsaturated n3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem.* 17, p. 1-13, 2006.
- MANNING, B.D. et al. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell.* 10, p. 151-162, 2002.
- MANSILLA, M. C. et al. Signalling pathways controlling fatty acid desaturation. *Subcell. Biochem.* 49, p. 71-99, 2008.
- MATTHEWS, D.E. Proteins and amino acids. In: Shils, M.E. et al. **Modern Nutrition and Health and Disease.** 9 ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1999, p. 11-48.
- MILLWARD, D.J. **Nutrition and sarcopenia:** evidence for an interaction. Proceedings of the nutrition society. 2012.
- MORI, T.A. et al. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 6, p. 461-467, 2004.
- MOTTA T. V. **Bioquímica.** 2 ed. Editora Medbook, 2011.
- NELSON, D.L; COX, M.M. **Lehninger Principles of biochemistry.** 3. ed. New York: Worth Publishers; 2000. 1152 p.
- NOVELLO, D.; FRANCESCHINI, P.; QUINTILIANO, D.A. A importância dos ácidos graxos ω -3 e ω -6 para a prevenção de doenças e na saúde humana. *Revista Salus.* Guarapuava-PR, 2(1), 2008.
- PHILLIPS, B.E; HILL, D.S; ATHERTON, P.J. Regulation of muscle protein synthesis in humans. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* v. 15, n. 1, p. 58-63, jan. 2012.

- PUJOL, A.P. **Nutrição aplicada a estética**. 1 ed. brasileira. Rubio, 2011.
- RASMUSSEN, B.B et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. **FASEB J**. 20, p. 768-769, 2006.
- RICE, D.P. et al. Medical expenditures for disability and disabling comorbidity. **Am J Public Health**. 82, p. 739-741, 1992.
- RIEU, I. et al. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. **J Physiol**. 587, p. 5483-5492, 2009.
- RODACKI, C.L. et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. **Am J Clin Nutr**. 95, p. 428-436, 2012.
- ROGERO, M. M; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v. 44, n. 4, dez. 2008.
- SAHLIN, K. et al. The potential for mitochondrial fat oxidation in human skeletal muscle influences whole body fat oxidation during low-intensity exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 292, p. E223-230, 2007.
- SARBASSOV, D.D. et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. **Mol Cell**. 22, p. 159-168, 2006.
- SILVA, T.A.A; et al. Sarcopenia associada ao envelhecimento: Aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Rev Bras Reumatol**. v. 46, n.6, p. 391-397, nov./dez. 2006.
- SMITH, I.G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. **Clinical Science**. 121, p. 267-278, 2011.
- SMITH, I.G. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**. 93, p. 402-412, 2011.
- STILLWELL, W; WASSALL, S. R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. **Chem. Phys. Lipids**. 126, p. 1-27, 2003.
- TAOUI, M. et al. N23 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 282, p. E664-E671, 2002.
- TERZIS, G. et al. Resistance exercise-induced increase in muscle mass correlates with p70S6 kinase phosphorylation in human subjects. **Eur J Appl Physiol**. 102, p. 145-152, 2008.
- TIRAPEGUI J.; ROGERO, M.M. **Fisiologia da Nutrição Humana**. Aspectos Básicos, Aplicados e Funcionais. De angellis, 2007. 87 p.
- WANG, L. et al. PRAS40 regulates mTORC1 kinase activity by functioning as a direct inhibitor of substrate binding. **J Biol Chem**. 282, p. 20036-20044, 2007.
- WELLE, S. et al. Postprandial myofibrillar and whole body protein synthesis in young and old human subjects. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 267, p. E599-E604, 1994.
- WOLINSKY, F.D. Callahan CM, Fitzgerald JF, Johnson RJ. The risk of nursing home placement and subsequent death among older adults. **J Gerontol**. 47, p. S173-S182, 1992.