

ATROFIA MUSCULAR POR DESUSO: Conceitos, Implicações na Saúde Coletiva e Aspectos Nutricionais

Francisco Fleury Uchoa Santos Júnior

Fisioterapeuta pela Faculdade Integrada do Ceará; Osteopata D.O. pela Escola Brasileira de Osteopatia; Especialista em Terapia Manual e Postural pelo Centro Universitário de Maringá - CESUMAR; Mestrado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual do Ceará/UECE; Doutorado em Biotecnologia/RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia) — UECE; Formação em RPG/Reposturar-se, KinesioTaping, Equilíbrio NeuroMuscular e Pilates. Docente do curso de Fisioterapia da Faculdade Maurício de Nassau/Fortaleza-CE. Vice-Líder do Grupo de Pesquisa BioDigital do Instituto UFC Virtual da Universidade Federal do Ceará; Pesquisador do grupo Biologia e Marcadores Moleculares em Alterações Celulares Experimentais da UECE. Diretor do Instituto Le Santé.

E-mail: drfleuryjr@gmail.com

Emanuela Freire de Almeida Santos

Fisioterapeuta, Mestre em Educação pela Universidade Federal do Ceará; Especialista em Terapia Manual e Postural/CESUMAR; Formação em Pilates, Reeducação Postural Sensoperceptiva e NeoPilates. Docente do curso de Fisioterapia da Faculdade Maurício de Nassau/Fortaleza-CE.

E-mail: manuca_81@hotmail.com

Vânia Marilande Ceccatto

Bióloga (UNESP), Mestra em Ciências (USP) e Doutora em Bioquímica (UFC). Professora do Curso de Graduação em Biologia da UECE -CE e professora permanente do Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas – CMACF/UECE.

E-mail: vceccatto@yahoo.com.br

Valden Luis Matos Capistrano Júnior

Graduado em Nutrição – Unifor; Extensão em Transtornos Alimentares pelo Programa de Nutrição em Transtorno Alimentares (Pronutra) - Nami/Unifor; Pós Graduação em Fisiologia do Exercício – Uece; Pós Graduando em Nutrição Funcional - Unicsul/VP Consultoria; Mestre em Farmacologia - UFC

E-mail: valdenjunior@gmail.com

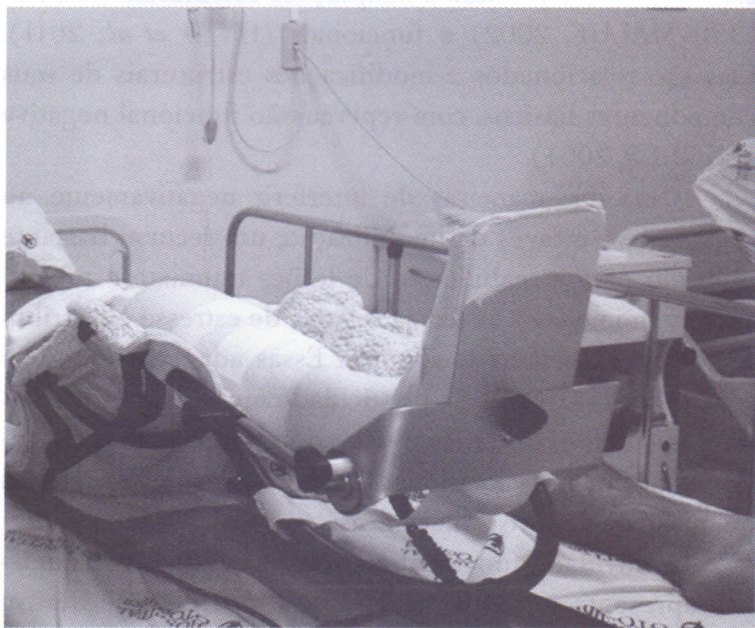
CARACTERIZAÇÃO MORFOFUNCIONAL DA ATROFIA POR DESUSO

De um modo geral, os tecidos biológicos respondem ao estresse mecânico oriundo de forças externas ao organismo, como a Força de Reação do Solo e a Gravidade modificando suas propriedades, entretanto, a ausência desse estímulo também induz a adaptações estruturais (MUELLER; MALUF, 2002) e funcionais (HVID *et al.*, 2011). Eles são relacionados a modificações estruturais de seus componentes básicos, com repercussão funcional negativa (ENGLES, 2001).

Uma das maneiras de interferir negativamente no organismo é através da imobilização, um recurso bastante utilizado para a reabilitação de lesões traumato-ortopédicas, que mimetiza a ausência relativa de estresse e distribui prejuízos ao sistema locomotor. Essas adaptações podem ser explicadas através da plasticidade muscular, propriedade dos tecidos contráteis e não contráteis de adquirir novos comprimentos como mecanismo adaptativo a presença ou ausência de forças mecânicas.

A atividade funcional contrátil do músculo esquelético apresenta-se reduzida durante o processo de desuso muscular funcional (UDAKA, *et al.*, 2011)], acompanhada por uma redução de proteínas transportadoras de aminoácidos (DRUMMOND; DICKINSON; FRY, 2012). A atrofia

muscular advinda de um desuso ou imobilização apresenta a superexpressão de atrogenes (genes relacionados à atrofia muscular) semelhante a condições sistêmicas como o diabetes, a implantação tumoral e a insuficiência renal, que podem proporcionar uma influência negativa, com perda parcial da contratilidade muscular (SACHECK *et al.*, 2007). De modo associado, os músculos mantidos em desuso são metabolicamente favoráveis aos hormônios catabólicos, direcionando suas vias metabólicas para a perda de massa, redução de conteúdo proteico (BODINE, 2013) e produção de estresse oxidativo e/ou redução da defesa antioxidante (FERREIRA *et al.*, 2004).



Além disso, a contração representa um obstáculo à deterioração que pode envolver a sensibilidade muscular e

óssea decorrente das cargas mecânicas exercidas pelo músculo, e parece ser um fator regulador importante na manutenção da massa óssea e muscular (QIN *et al.*, 2010; LAU; GUO, 2011). A atividade contrátil dos músculos esqueléticos isolados apresenta-se diminuída após imobilização (UDAKA *et al.*, 2011), sendo acompanhada pela redução de proteínas transportadoras de aminoácidos (DRUMMOND *et al.*, 2012). Assim, para além das mudanças estruturais musculares, alterações funcionais foram observadas no desuso, como redução no pico de tensão e na resposta contrátil total de músculos esqueléticos.

Tabela 1 – Parâmetros morfofuncionais modificados pelo desuso muscular

Temas	Número de estudo	Referências
Redução de peso	5	Booth, 1992; Machida and Booth, 2004; Falempin and Mounier, 1998; Santos-Junior et al., 2010a; Santos-Junior et al., 2010b
Atrofia muscular	14	Caierão et al., 2007; Ferreira et al., 2004; Booth, 1992; Machida and Booth, 2004; Falempin and Mounier, 1998; Norman et al., 2000; Zhang et al., 2007; Guillot et al. (2008); Santos-Junior et al., 2010a; Kimball et al., 1994; Santos-Junior et al., 2010b; Clarck BD, 2009; Gondin J, 2004; Fujita N, 2009.
Aumento de tecido conjuntivo	6	Józsa et al., 1988; Purslow, 2002; Mcdonough, 1981; Britt Christensen et al., 2008; Kannus <i>et al</i> , 1998; Couppé C, 2012.
Alterações metabólicas gerais	10	Appell, 1990; Williams and Goldspink, 1984; Goldberg, 1979; Wasserman and Vranic, 1986; Santos-Junior et al., 2010b; Carson, 1997; Zhang et al., 2007; Kimball et al., 1994; O'brien and Granner, 1991; Tsai et al., 2006
Estresse Oxidativo	2	Pelegriano, 2011; Scott K. Powers, 2012.
Envelhecimento	4	C. Suetta 2009; C. Couppé, 2012; Stevens-Lapsley, 2010; Hvid L, A. P, 2010
Mudanças no Sistema Nervoso	4	Guillot et al. (2008); Baroni et al., 2010; Lars Hvid et al., 2010; Gondin J, 2004
Redução de Força muscular	7	Booth, 1992; Machida and Booth, 2004; Falempin and Mounier, 1998; Hortobágyi et al., 2000; Zhang et al., 2007; Baroni et al., 2010; Lars Hvid et al., 2010.

Adaptado de: SANTOS-JÚNIOR F.F.U., NONATO, D.T.T., CAVALCANTE, F.S.A., SOARES, P.M., CECCATTO, V.M. Consequences of immobilization and disuse: a short review. International Journal of Basic and Applied Sciences, North America, 2, sep. 2013.

Uma menor atuação muscular por desuso do músculo esquelético reduz a expressão gênica das duas principais proteínas contráteis que compõem o aparato contrátil das células musculares esqueléticas. Além disso, há ainda decréscimo do conteúdo relativo de proteínas contráteis, actina e miosina (HADDAD; BALDWIN; TESCH, 2005; CHOPARD; PONS; MARINI, 2001).

As alterações induzidas pela imobilização de um segmento não se limitam apenas ao músculo, pois comumente são observados transtornos de inervação, circulação, alterações ligamentares, edema, rigidez articular, alterações morfométricas e histológicas das fibras musculares (CARVALHO; SHIMANO; PICADO; 2008). O estudo de Alves *et al.* (2013), identificou degeneração neural nos axônios de maior diâmetro e aumento no número de axônios de diâmetro menor no nervo ciático. Demonstrou ainda uma repercussão funcional deste nervo, evidenciada pelo aumento na excitabilidade do nervo ciático.

O desenvolvimento ou a atrofia do músculo esquelético dependem do balanço entre a taxa de síntese e a taxa de degradação das proteínas intracelulares (KIMBALL *et al.*, 1994). As ações da insulina sobre o metabolismo das proteínas e dos aminoácidos são orientadas no sentido do anabolismo (O'BRIEN; GRANNER, 1991). A insulina, após interação com o receptor de membrana muscular, estimula os transportadores de glicose, que de acordo com Tsai *et al.* (2005), atinge, principalmente, receptores proteicos do tipo GLUT-4 (*Glucose Transporter* – transportador de glicose para a região intracelular). Isto facilita a entrada do carboidrato para a célula, e exercendo ação anabólica sobre o metabolismo proteico através dos seguintes mecanismos:

estimulando o transporte de aminoácidos para dentro da célula; aumentando, ao nível ribossômico, a eficiência do processo de tradução, atuando na etapa de iniciação da síntese proteica.

O músculo esquelético é um dos melhores exemplos de tecido que possui habilidade de adaptação diante de diferentes estímulos impostos. Tal processo envolve mudanças quantitativas e qualitativas na expressão de genes específicos do músculo. A alteração do sinal elétrico regula a transcrição de alguns genes musculares como o *myo-D*, relacionada com o desenvolvimento e regeneração, a *miostatina*, reguladora do trofismo e a *atrofina-1*, envolvida com a degradação proteica (SANTOS-JÚNIOR *et al.*, 2013; BODINE *et al.*, 2001).

A IMOBILIZAÇÃO COMO CAUSA DA ATROFIA POR DESUSO E SUA RELAÇÃO COM A SAÚDE COLETIVA

Diariamente vivenciamos situações potenciais de imobilização e desuso de um segmento corporal. Membros superiores e inferiores são prioritariamente acometidos e, seu comprometimento, agrupado pelo Ministério da Saúde como elemento integrante das causas externas. Os acidentes de trabalho, trânsito, agressões, lesões autoprovocadas, dentre outros agravos, fazem parte desta classificação e apresentam uma crescente em nosso país. Acidentes de transporte, especialmente, constituem um problema de saúde pública em todo o mundo. De um modo geral, nos países em desenvolvimento as causas externas têm apresentado elevados índices de morbimortalidade, altos custos financeiros para a reabilitação funcional e grande

impacto econômico, social e funcional para o indivíduo e sua família (MORAIS NETO *et al.* 2013). A Tabela 2 contempla o número de internações, os gastos nacionais com morbidade, a média de tempo de permanência internado no Sistema Único de Saúde (SUS) e a mortalidade relacionadas a causas externas.

Tabela 2 – Morbidade hospitalar do Sistema Único de Saúde por causas externas no período de janeiro a maio de 2013 distribuídas por região

	Interna- ções	Valor total (R\$)	Média de dias de per- manência	Óbitos	Taxa de mortali- dade
Brasil	419.360	473.916.120,82	5,4	10.377	2,47
<i>Norte</i>	35.308	29.113.273,26	5,3	582	1,65
<i>Nordeste</i>	96.155	99.769.238,84	5,9	2.674	2,78
<i>Sudeste</i>	172.836	206.981.173,60	5,6	4.593	2,66
<i>Sul</i>	74.399	96.636.166,95	4,6	1.713	2,30
<i>Centro -Oeste</i>	40.662	41.416.268,17	5,2	815	2,00

Fonte: DATASUS/Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS

O DATASUS é um sistema integrado do Governo Federal que incorpora programas de processamento de dados, de conhecimento público, voltados para a manutenção, administração e gestão de informações sobre o atendimento ambulatorial do SUS. Os dados produzidos pelo Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS nas Unidades de Atendimento são consolidados e armazenados em um Banco de Dados Nacional. Ele proporciona aos gestores de saúde, pesquisadores e entidades da sociedade informações sobre capacidade operacional dos prestadores

de serviço (públicos e privados), orçamento e controle dos repasses dos recursos financeiros, custeio das Unidades Ambulatoriais, e administração das atividades ambulatoriais no âmbito nacional (DATASUS, 2013a; 2013b).

De acordo com o DATASUS, de janeiro a maio de 2013 em todo o Brasil, aproximadamente 420 mil pessoas foram internadas decorrentes de causas externas. A região Nordeste está no segundo lugar dessas internações com 23 % do total e gastos, aproximadamente de 100 milhões de reais. Contudo, o principal problema está no tempo de internação, nos óbitos e na taxa de mortalidade da referida Região, que apresenta a maior média de permanência dos pacientes internados (6 dias), o segundo maior número de óbitos e a maior taxa de mortalidade entre todas as regiões brasileiras. Este fato chama atenção em função do seu impacto socioeconômico, pois o período de morbidade destes pacientes implica em ônus para o governo com questões de afastamento laboral em virtude do tratamento.

A imobilização, portanto, pode ser analisada como um aspecto que abrange desde a restrição de movimento do paciente em virtude de uma condição de limitação ao leito como nos casos de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), realização de tração para cirurgias traumatológicas corretivas ou em decorrência da própria recuperação funcional do paciente pós-trauma ou pós-cirurgia como ocorre em grandes centros de atendimento traumatológico. Estes acidentes, por diversas vezes, provocam fraturas nos envolvidos que necessitam de imobilizações de segmentos específicos, como braços e pernas. Nestes casos, utilizam-se as imobilizações com aparelho gessado ou por fixadores, sejam eles internos ou externos,

restringindo o movimento do referido membro para permitir a cicatrização ou formação de calo ósseo, no caso de fraturas (HEBERT; XAVIER, 2003).

NUTRIÇÃO NA ATROFIA MUSCULAR

Tendo em vista que o músculo esquelético representa 50% a 75% de todas as proteínas corporais, compondo aproximadamente 40% do peso corporal total com funções vitais como a geração de força, regulação da temperatura corporal, metabolismo energético, reserva de aminoácidos, função imunológica, capacidade de crescer e regenerar-se é o que torna tão fascinante estudar o tecido muscular. Dessa forma, podemos explicar o tamanho medo de se imaginar perder massa muscular, pois relacionamos tal perda com condições clínicas durante o tratamento e a reabilitação de traumas, lesões, imobilização, caquexia do câncer, insuficiência cardíaca e renal, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), sedentarismo, envelhecimento (sarcopenia) dentre outros. Assim a atrofia muscular acaba se tornando um importante problema de saúde, pois o mesmo leva a incapacidade funcional, perda da independência e diminuição da expectativa de vida (WALKER, DICKINSON *et al*, 2011; FANZANI; CONRAADS *et al*, 2012; BONALDO; SANDRI, 2013).

Sob condições normais, a massa muscular é mantida por um equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas e a perda da mesma pode ocorrer quando este equilíbrio é perturbado. Há evidências de que a atrofia muscular em tais condições reflete principalmente aumento da degradação de proteínas miofibrilares, por inibir a síntese

de proteínas e também por contribuir para a perda das proteínas musculares. A proteólise aumentada na atrofia muscular reflete uma expressão de regulação da atividade de múltiplas vias proteolíticas, incluindo mecanismos de ubiquitina-proteassoma. Entre esses mecanismos, a ativação do sistema ubiquitina-proteassoma é particularmente importante e é acompanhado por um aumento substancial na expressão das ligases específicas do músculo como atrogina ubiquitina-1 e MuRF1, sem deixar de mencionar que o repouso prolongado na cama, por si só acelera a degradação das proteínas musculares, criando assim um ciclo vicioso (HESPEL, EIJNDE *et al*, 2001; NIMA; O'NEAL; HASSELGREN, 2009; FANZANI; CONRAADS *et al*, 2012; BONALDO; SANDRI, 2013).

Diante desses fatores, a nutrição pode contribuir de forma extremamente significativa para o retardo, ou até a diminuição da perda muscular induzida por uma lesão e agravada por um estado de imobilização no qual leva ao quadro clínico de atrofia muscular. Porém, para isso temos que conhecer alguns fatores que atuam de forma direta no processo da proteólise. A regulação molecular da perda de massa muscular é complexa e envolve a ativação de vários fatores de transcrição e cofatores nucleares que regulam genes em diferentes vias proteolíticas. Entre os fatores de transcrição que são ativados na atrofia muscular, o NF- κ B é particularmente um dos mais importantes com várias linhas de evidências (NIMA; O'NEAL; HASSELGREN, 2009; FANZANI; CONRAADS *et al*, 2012; BONALDO; SANDRI, 2013).

Levando-se em consideração que o NF- κ B está altamente relacionado com a indução da proteólise na atro-

fia muscular, a utilização da cúrcuma, também conhecida como açafrão da terra, é um excelente antioxidante e um potente anti-inflamatório natural que possui como ação farmacodinâmica bloquear a ativação do NF-kB e isso podendo ser alcançado com uma dosagem diária de 500mg/dia sendo consumida juntamente com alguma refeição (NIMA; O'NEAL; HASSELGREN, 2009; MINDELL, 2011).

Outro fator que estimula a proteólise juntamente com a ubiquitina-proteassoma é a expressão da atrogina ubiquitina-1 que pode ser suprimida através da administração de flavonoides como a 8-prenilnaringenina (8-PN) que é encontrada no *Humulus lupulus*. É um potente fitoestrógeno com ações semelhantes ao estradiol e atua nos receptores de estrogênio alfa, beta e receptores de progesterona. Além da supressão da atrogina ubiquitina-1, sua ação estrogênica acelera a regeneração dos músculos esqueléticos. A dose usual recomendada é de 0,4mg/kg de peso corporal/dia (MUKAI; HORIKAWA *et al*, 2012).

Outra situação encontrada durante o processo de desuso muscular é a supressão de uma proteína chamada de alvo de rapamicina em mamíferos (mTor) que é uma serina/treonina proteína quinase responsável pela regulação do crescimento celular, proliferação celular, síntese proteica e transcrição. Dessa maneira, para se minimizar esse fato, a nutrição lança mão de um artefato muito importante que consegue estimular de forma direta a mTor que são os aminoácidos de cadeia ramificada, mas especificamente a Leucina. Com a estimulação da mTor, fatores de iniciação da tradução eucariótica, como o 4E-BP1, são fosforilados e formam complexos, eIF4F, que são necessários para a etapa de iniciação da tradução de RNA-mensageiro em proteína.

Além dessa fase, outras etapas também são ativadas, como $p70^{S6K}$, que são importantes para uma resposta anabólica sobre a síntese proteica muscular induzida pela ingestão de 3 a 4g de leucina por dia (KOOPMAN *et al*, 2004; DREYER *et al*, 2006; DREYER *et al*, 2007; STIPANUK, 2007; ROGERO; TIRAPEGUI, 2008; ZANCHI; NICASTRO; LANCHAJUNIOR, 2008; NORTON *et al*, 2009; DRUMMOND *et al*, 2012; LANG *et al*, 2012; STARK, M., LUKASZUK, J., PRAWITZ, A. *et al*, 2012). Um ponto importante ao se tratar de leucina é falar que 5% desse aminoácido é desviado para a síntese do seu metabólito b-hidroxi-b-metilbutirato (HMB) que também possui atividades bem peculiares como a diminuição da incidência de lesão e aceleração da recuperação muscular por diminuição da lactato desidrogenase (LDH), creatina-quinase (CK) e 3-metil-histidina. Além de outras funções importantes para a reabilitação da atrofia muscular como o aumento de força e da massa magra. E a dosagem de HMB diária é de 3g, podendo ser potencializada quando administrada concomitantemente com 3g de creatina/ dia (NUNES; FERNANDES, 2008; ALVARES; MEIRELLES, 2008; BAPTISTA, SILVA *et al*, 2013).

Outro suplemento que contribui de forma engrandecedora é a creatina, em que há vários estudos no campo da reabilitação de atrofia por desuso. Hespel e colaboradores (2001) por meio de um dos primeiros ensaios clínicos, que até os dias atuais seus resultados são evidenciados, observou que a administração de 5g de creatina mono-hidratada em conjunto com 35g de maltodextrina (a utilização de carboidrato melhora a absorção da creatina) promoveu aumentos na expressão da proteína MRF4, estimulando assim a hipertrofia muscular e melhorando a reabilitação

da capacidade funcional muscular após desuso (SAKKAS; SCHAMBELAN; MULLIGAN, 2009).

Uma situação atual em que a população mundial se encontra e que tem relação direta com a atrofia muscular que possui como consequência a perda de força é a deficiência de vitamina D, que já é considerada uma epidemia e isso se deve a exposição solar inadequada. Tendo em vista que tal deficiência possui um impacto na saúde músculo-esquelética, aumentando os riscos de lesões como fraturas por estresse. Dessa forma, sabe-se que, para a reabilitação da musculatura lesionada, um dos fatores requisitados é a obtenção de força para que o mesmo possa executar uma série de exercícios que promoverá adaptações que levarão a hipertrofia muscular. Sendo assim, é necessário e indispensável ser incluído na rotina de avaliação laboratorial a vitamina D. Onde for detectada a deficiência da vitamina a administração de 800UI/ dia por 5 meses consegue reverter esse quadro de perda da força muscular (HAMILTON, 2010; MINDELL, 2011; HAMILTON, 2011).

Após a exposição de alguns pontos, fica cada vez mais claro que a atuação interdisciplinar promove respostas mais eficazes e rápidas, gerando um menor custo e tempo de tratamento as instituições e ao portador da atrofia muscular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARES, T. S., MEIRELLES, C. M. Effects of B-hydroxy-B-methylbutyrate supplementation on strength and hypertrophy. *Rev. Nutr. Campinas*, 2008.
- ALVES, J.S.M. *et al.* Limb immobilization alters functional electrophysiological parameters of sciatic nerve. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v. 46, n. 8, ago. 2013 .

- BAPTISTA, I. L., SILVA, W. J. *et al.* Leucine and HMB Differentially Modulate Proteasome System in Skeletal Muscle under Different Sarcopenic Conditions. *PLoS ONE*, 2013.
- BODINE, S.C. Disuse-induced muscle wasting, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 45, n. 10, p.2200-2208, 2013.
- BODINE, S.C.; *et al.* Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, v. 294, p. 1704-08, 2001.
- BONALDO, P., SANDRI, M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease model & mechanisms*, 2013.
- CARVALHO, L.C.; SHIMANO, A.C.; PICADO, C.H.F. Estimulação elétrica neuromuscular e o alongamento passivo manual na recuperação das propriedades mecânicas do músculo gastrocnêmio imobilizado. *Acta Ortop. Bras.* v. 16, n.3, p. 161-164, 2008.
- CHOPARD, A.; PONS F.; MARINI J.F. Cytoskeletal protein contents before and after hindlimb suspension in a fast and slow rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* v. 280, p. R323-R330, 2001.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/>>. Acesso em: 4 ago. 2013a.
- _____. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/trajetoria_datasus.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2013b.
- DREYER, H. C., DRUMMOND, M. J., PENNING, B. *et al.* Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*, 2007.

_____. FUGITA, S., CADENAS, J. G. *et al.* Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J. Physiol*, 2006.

DRUMMOND, M.J.; DICKINSON J.M.; FRY, C.S. Bed rest impairs skeletal muscle amino acid transporter expression, mTORC1 signaling, and protein synthesis in response to essential amino acids in older adults. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, v. 302, n. 9, p.E1113–E1122, 2012.

ENGLES, M. Tissue response. In: DONATELLI, R.A.; WOODEN, M.J. *Orthopaedic physical therapy*. 3.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001. Cap.1. p.1-24.

FANZANI, A., CONRAADS, V. M. *et al.* Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2012.

FERREIRA, R.; NEUPARTH, M.J.; ASCENSÃO, A.; *et al.* Atrofia muscular esquelética. Modelos experimentais, manifestações teciduais e fisiopatologia. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 4, n. 3, p. 94-111, 2004.

HADDAD, F.; BALDWIN K. M.; TESCH P. A.. Pretranslational markers of contractile protein expression in human skeletal muscle: effect of limb unloading plus resistance exercise. *J. Appl. Physiol.*, v. 98, p. 46–52, 2005.

HAMILTON, B. Vitamin D and Athletic Performance: The Potential Role of Muscle. *Asian Journal of Sports Medicine*, 2011.

_____. Vitamin D and Human Skeletal Muscle. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2010.

HEBERT, S.; XAVIER, R. *Ortopedia e traumatologia*. 3. ed. São Paulo: ARTMED, 2003.

HESPEL, P., EIJNDE *et al.* Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *The Journal of Physiology*, 2001.

HVID, LG. *et al.* Effects of ageing on single muscle fibre contractile function following short-term immobilisation. *J Physiol* 589. v. 19, p. 4745-4757, 2011.

KIMBALL, S.R.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S. Regulation of protein synthesis by insulin. *Annual Review of Physiology*, v.56, p. 321-48, 1994.

KOOPMAN, R., WAGENMAKERS, A. J. M., MANDERS, R. J. F. *et al.* Combined ingestion of protein and freeleucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*, 2004.

LANG, S. M., KAZI, A. A. *et al.* Delayed Recovery of Skeletal Muscle Mass following Hindlimb Immobilization in mTOR Heterozygous Mice. *PLoS ONE*, 2012.

LAU, R.Y.; GUO, X. A Review on Current Osteoporosis Research: With Special Focus on Disuse Bone Loss. *Journal of Osteoporosis*, v. 2011, p.1-6. 2011.

MORAIS NETO, O.L. *et al.* Fatores de risco para acidentes de transporte terrestre entre adolescentes no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE). *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, suppl.2, p. 3043-3052, 2013.

MUELLER, M.J.; MALUF, K.S. Tissue adaptation to physical stress: A proposed "Physical Stress Theory" to guide physical therapist practice, education and research. *Phys Ther*, v.82, n.4, p.383-403, 2002.

MUKAI, R., *et al.* Prevention of Disuse Muscle Atrophy by Dietary Ingestion of 8-Prenylnaringenin in Denervated Mice. *PLoS ONE*, 2012.

NICASTRO, H., LUZ, C. R., LANCHETA JR, A. H. Does Branched-Chain Amino Acids Supplementation Modulate Skeletal Muscle Remodeling through Inflammation Modulation? Possible Mechanisms of Action. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012.

NIMA, A., ONEAL, P., HASSELGREN, P. Curcumin and muscle wasting – a new role for an old drug? *Nutrition*, 2009.

NORTON, L. E., LAYMAN, D. K., BUNPO, P. *et al.* The leucine content of a diet directs peak activation but not duration of skeletal muscle protein synthesis and mammalian target of rapamycin signaling in rats. *The Journal of Nutrition*, 2009.

NUNES, E. A., FERNANDES, L. C. New findings on B-hydroxy-B-methylbutyrate: supplementation and effects on the protein catabolism. *Rev. Nutr. Campinas*, 2008.

O'BRIEN, R.M.; GRANNER, D.K. Regulation of gene expression by insulin. *Biochemical Journal*, v.278, p.609-19, 1991.

QIN, Y.X. *et al.*, Dynamic skeletal muscle stimulation and its potential in bone adaptation. *The Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, v. 10, n.1, p.12-24, 2010.

ROGERO, M. M., TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2008.

SACHECK, J.M. *et al.* Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *The Journal of Federation of the American Societies for Experimental Biology*, v. 21, n. 1, p.140-155, 2007.

SAKKAS, G. K., SCHAMBELAN, M., MULLINNGAN, K. Can the use of creatine supplementation attenuate muscle loss in cachexia and wasting? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2009.

SANTOS-JÚNIOR F.F.U., NONATO, D.T.T., CAVALCANTE, F.S.A., SOARES, P.M., CECCATTO, V.M. Consequences of immobilization and disuse: a short review. *International Journal of Basic and Applied Sciences*, North America, 2, sep. 2013.

STARK, M., LUKASZUK, J., PRAWITZ, A. *et al.* Protein timing and its effects on muscular hypertrophy and strength in individuals engaged in weight-training. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2012.

STIPANUK, M. H. Leucine and protein synthesis: mTor and Beyond. *Nutr. Rev.*, 2007.

UDAKA, J. *et al.* Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *Journal of Applied Physiology*, v. 111, n. 4, p. 1080-1087, 2011.

WALKER, D. K., *et al.* Exercise, Amino Acids and Aging in the Control of Human Muscle Protein Synthesis. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 2011.

ZANCHI, N., NICASTRO, H., LANCHI JR., A. H. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of *in vitro* and *in vivo* studies. *Nutrition & Metabolism*, 2008.