

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**TAMY COLONETTI**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNA DO SORO  
DO LEITE EM IDOSOS SUBMETIDOS AO TREINAMENTO  
RESISTIDO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METÁNALISE**

**CRICIÚMA  
2015**



**TAMY COLONETTI**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNA DO SORO  
DO LEITE EM IDOSOS SUBMETIDOS AO TREINAMENTO  
RESISTIDO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METÁNALISE**

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde  
da Universidade do Extremo Sul  
Catarinense para obtenção do título  
de Mestre em Ciências da Saúde.  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Inês  
da Rosa  
Coorientador: Prof. Dr. Antônio  
José Grande

**CRICIÚMA  
2015**

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C719e Colonetti, Tamy.

Efeitos da suplementação de proteína do soro do leite em idosos submetidos ao treinamento resistido : revisão sistemática e metanálise / Tamy Colonetti ; orientador : Antônio José Grande. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2015.

58 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2015.

1. Pesquisa médica. 2. Soro do leite – Proteínas - Pesquisa. 3. Idosos - Pesquisa. 4. Treinamento resistido – Pesquisa. I. Título.

CDD 22. ed. 610.72

# FOLHA DE APROVAÇÃO



## **FOLHA INFORMATIVA**

Esta dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, pelas oportunidades que me foram dadas na vida, onde consegui chegar até aqui.

Aos meus pais, Nelson e Marli, e meu noivo Diogo por estarem sempre presentes e me apoiarem em todas as minhas decisões.

A professora Maria Inês da Rosa por aceitar ser minha orientadora e pela dedicação e colaboração durante todo mestrado até a conclusão deste trabalho.

A banca examinadora, as professoras Samira da Silva Valvassori, Ingrid Dalira Schweigert Perry e ao professor Ricardo Andrez Machado de Ávila, por terem aceitado o convite.

Aos meus colegas do Laboratório de Epidemiologia, que estiveram presente e cooperaram diretamente concretização deste trabalho.

Os meus sinceros agradecimentos, obrigada!



## RESUMO

Este trabalho consiste de uma revisão sistemática para mapear as evidências sobre o efeito da suplementação de proteína de soro de leite em idosos submetidos a treinamento resistido. Foi realizada uma busca exaustiva nas bases de dados *Medline*, *Lilacs*, *Embase* e *Cochrane Library* para publicações relevantes até agosto de 2015. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos: "*Resistance Training*" combinando com "*Whey protein*" e com "*elderly*". A pesquisa foi limitada para humanos sem restrição de idioma. Dois pesquisadores analisaram de forma independente os títulos e os resumos. Foram encontrados 657 estudos. Cinco estudos foram incluídos compondo uma amostra de 391 pacientes. A suplementação de proteína de soro de leite foi associada a uma maior ingestão total de proteína, diferença de media padronizada 9,40 (95% IC 4,03 a 14,78), aumento da concentração plasmática de leucina diferença de media padronizada 7,80 (IC de 95% 3.05 a 12.54; P=0,001) e aumento da taxa de síntese de proteínas muscular diferença de media padronizada 1,26 (95% IC 0,46-2,07) em comparação ao grupo controle. **Conclusão:** Observou-se um aumento na ingestão de proteína total, resultando em aumento da concentração de leucina e taxa de síntese de proteína muscular, porém não foi observado aumento significativo relacionado à massa ou força muscular.

**Palavras-chave:** idosos; metanálise; proteína do soro do leite; revisão sistemática; treinamento resistido.



## ABSTRACT

This work is a systematic review to map the evidence the effect of whey protein supplementation in the elderly submitted to resistance training. A comprehensive search on Medline, LILACS, EMBASE and the Cochrane Library for relevant publications were conducted until August 2015. The terms used in the search were: "Resistance Training"; "Whey protein"; elderly. The search was limited to humans, but there was no language restriction. Two authors independently assessed abstracts, texts in full and made critical appraisal. A total of 656 studies were found. Five studies were included composing a sample of 391 patients. The supplement whey protein was associated with higher total protein ingestion, standardized average difference, 9.40 (95% CI 4.03 to 14.78), increased plasma concentration of leucine 7,80 (95% CI 3.05 to 12.54; P=0,001) and increased mixed muscle protein synthesis 1.26 (95% CI 0.46 to 2.07) compared to control group. We observed an increase in total protein intake, resulting in increased concentration of leucine and mixed muscle protein synthesis rate, no significant increase related to muscle mass or strength were observed.

**Keywords:** elderly; meta-analyses; resistance training; systematic review; whey protein.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema sobre efeitos da combinação de ingestão de aminoácidos e treinamento resistido na síntese muscular de proteínas. 25	
Figura 2 - Fluxograma de seleção do estudo.....	35
Figura 3 - Resumo da análise do Risco de viés: juízos de revisão dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído. ....	38
Figura 4 - Gráfico floresta da Ingestão total de proteínas. ....	39
Figura 5 - Gráfico floresta da concentração de leucina. ....	40
Figura 6 - Gráfico floresta da Taxa de síntese de proteínas. ....	40



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

EMBASE- Excerpta Medical Database

IC- Intervalo de confiança

LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

mTOR- Mammalian Target of Rapamycin

MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

QT- teste de Cochran

REVMAN- Software Review Manager

TFG- Taxa de Filtração Glomerular



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1.1 ENVELHECIMENTO E REDUÇÃO DE MASSA MUSCULAR.	21
1.2 SUPLEMENTAÇÃO COM PROTEÍNA DO SORO DO LEITE E TREINAMENTO RESISTIDO.....	24
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	28
3.2 LOCAL DO ESTUDO .....	28
3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	28
<b>3.3.1 Critérios de inclusão dos estudos .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.2 Critérios para exclusão .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.3 Participantes .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.4 Intervenções .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.5 Desfechos mensurados .....</b>	<b>29</b>
3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	29
<b>3.4.1 Estratégia de busca no Embase.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PUBMED) .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.3 Estratégia de busca na COCHRANE LIBRARY e LILACS .</b>	<b>32</b>
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	33
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS .....	34
3.7 ANÁLISE DOS DADOS .....	34
3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	34
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
4.1 RISCO DE VIÉS .....	36
4.2 RESULTADOS PRIMÁRIOS .....	38
<b>4.2.1 Massa magra e massa gorda.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.2 Força.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.3 Eventos adversos .....</b>	<b>39</b>
4.3 RESULTADOS SECUNDÁRIOS .....	39
<b>4.3.1 Ingestão total de proteína .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3.2 Concentração de leucina .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3.3 Taxa de síntese de proteína muscular.....</b>	<b>40</b>
4.4 HETEROGENEIDADE .....	40
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>49</b>



**REFERÊNCIAS ..... 50**







# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ENVELHECIMENTO E REDUÇÃO DE MASSA MUSCULAR

O número de pessoas com mais de 60 anos, em todo o mundo, está crescendo mais rápido do que qualquer outro grupo etário e deve ainda crescer de 688 milhões em 2006 para quase dois bilhões em 2050 (WHO, 2007). O envelhecimento está muitas vezes associado ao declínio progressivo na saúde física e psicológica, aumentando o risco de deficiência e dependência, assim como um aumento do número de comorbidades e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Henderson et al., 2009). A transição epidemiológica, processo resultante das alterações no perfil de causas de morte da população, serviu de referência para importantes modificações na agenda de prioridades e propostas da saúde pública nos países, tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Essas modificações definindo novas prioridades e propostas para atenção à saúde foram necessárias devido a maior expectativa de vida (Mccallum, 2011).

Durante o processo de envelhecimento ocorrem mudanças na composição corporal resultando em aumento de gordura e redução da massa muscular e massa óssea (Miljkovic et al., 2015). A nutrição adequada é fundamental nesta fase da vida para a prevenção e para o tratamento de doenças associadas ao processo de envelhecimento. A alimentação adequada e a prática de atividade física são fatores moduladores do risco de doenças crônicas (Denny, 2008). O envelhecimento muscular esta relacionado com redução no número de fibras musculares, principalmente na redução de fibras tipo II, essa redução associa-se à diminuição no número e na resposta das células satélites, cuja função é manter a homeostase do músculo esquelético e sua regeneração (Miljkovic et al., 2015).

Nilwik et al. (2013) avaliaram a massa muscular de adultos jovens e idosos, após seis meses de treinamento resistido, e os indivíduos idosos repetiram as medições para comparar diferenças nas fibras musculares. Os autores concluíram que a redução da massa muscular no envelhecimento é atribuída principalmente, ao menor tamanho das fibras tipo II. Além disso, observaram que após seis meses de treinamento resistido ocorreu uma hipertrofia das fibras musculares tipo II.

A homeostase do músculo esquelético é o resultado do balanço entre os processos de síntese e degradação de proteínas. Um estímulo potencial para a síntese muscular de proteínas é o treinamento resistido, promovendo o aumento de massa muscular e de força. Sendo

evidenciada sua importância em indivíduos idosos para controlar ou reduzir o declínio de massa muscular que ocorre principalmente a partir da quinta década de vida (Ribeiro e Kehayias, 2014). Em resposta ao treinamento resistido ocorre uma ativação muscular e danos na proteína o que estimula *turnover* (Campbell et al., 2007). Se no organismo os níveis de aminoácidos estão insuficientes, o resultado é um saldo negativo de proteína, levando a efeitos colaterais prejudiciais, tais como perda de massa muscular e atraso na recuperação do exercício (Wilborn et al., 2013).

Recente metanálise, realizada por Csapo e Alegre (2015), sobre os efeitos do treinamento de resistência, com cargas moderadas versus cargas pesadas, na massa muscular e força em idosos incluiu 15 estudos com total de 448 indivíduos. Os autores encontraram que o treinamento de resistência reverte parcialmente à perda da função muscular e com relação à eficácia do treinamento de resistência para restauração da massa muscular os resultados apontaram 11% para cargas pesadas e 9% para cargas mais leves (Csapo e Alegre, 2015). A revisão sistemática de Stewart et al. (2014), incluiu quatro estudos sobre a capacidade de resposta muscular e força ao treinamento físico em pessoas idosas. Essa revisão mostrou que o treinamento físico sob a forma de treinamento de resistência tem a capacidade de provocar hipertrofia em pessoas idosas e que esse tipo de treinamento também mostrou aumentar significativamente a força muscular.

Um dos sinais envolvidos no processo de síntese de proteínas em resposta ao exercício é estimulado pelo alvo da rapamicina em mamíferos (*Mammalian Target of Rapamycin* -mTOR) através de três proteínas regulatórias principais: a proteína quinase ribossomal S6 de 70 KDa (p70S6k); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G) (Drummond et al., 2009). As concentrações aumentadas de aminoácidos no plasma e no músculo são fundamentais para estimular a síntese muscular de proteína (Wolfe e Miller, 1999). A resposta anabólica é transitória, ocorrendo uma maior estimulação para que ocorra a síntese muscular de proteínas até duas horas após o consumo de aminoácidos (Atherton et al., 2010).

A qualidade e a quantidade de aminoácidos ingeridos tem influência direta para que ocorra a síntese muscular de proteínas (Pasiakos, 2012). Os aminoácidos de cadeia ramificada, principalmente a leucina, exercem efeito primário na sinalização da mTOR, estimulando, dessa forma, a síntese muscular de proteínas (Kim et al., 2010). Segundo Bolster et al., 2004 o aminoácido leucina estimula diretamente no músculo esquelético

a síntese de proteínas através da ativação de vias de sinalização relacionadas a iniciação da tradução do RNAm. O consumo de aminoácidos enriquecidos com leucina mostrou efeitos benéficos em idosos, contribuindo para conservação de massa muscular esquelética (Katsanos et al., 2006). Assim, suplementos proteicos contendo quantidades significativas de aminoácidos de cadeia ramificada são sugeridos como uma potencial estratégia na dieta de pessoas idosas (Kim et al., 2010).

As recomendações de ingestão de proteínas são feitas baseadas em estimativas, de acordo com o balanço nitrogenado, sendo preconizado de 0,8g/kg a 1g/kg para população em geral. Segundo Lemon (2000), uma ingestão de proteína superior aos níveis considerados necessários pode melhorar o desempenho no exercício, aumentando a utilização de energia ou estimulando aumento da massa livre de gordura em indivíduos que praticam treinamento de força. Assim, indivíduos que realizam esse tipo de treinamento têm suas necessidades de ingestão proteica aumentadas.

Além disso, quando ocorre uma ingestão insuficiente de proteína, especialmente no contexto desse treinamento, gera ao organismo um balanço nitrogenado negativo levando a um aumento do catabolismo e recuperação prejudicada após o exercício (Kreider et al., 2010). A população idosa, geralmente apresenta uma mastigação mais lenta, sente menos fome e sede, reduzindo a ingestão de alimentos em comparação aos adultos jovens. A ingestão de alimentos dessa população reduz cerca de 25% entre os 40 e 70 anos de idade (Nieuwenhuizen et al., 2010). Segundo Wilson e Morley (2003) a redução de apetite, que ocorre em idosos, pode ser denominada como uma anorexia fisiológica resultante do processo de envelhecimento. Dentre as causas dessa anorexia estão às alterações com relação ao paladar, olfato, alterações hormonais relacionadas à sensação de saciedade e também saciedade precoce decorrente de uma diminuição no relaxamento adaptativo do fundo do estômago (Wilson e Morley, 2003).

A nutrição é um fator de grande importância na saúde dessa população e a má alimentação, principalmente relacionada à baixa ingestão de nutrientes, está associada a um declínio no estado funcional apresentando carências nutricionais, diminuição da massa óssea, prejuízos na função muscular, disfunção imunológica, má cicatrização de ferimentos entre outras condições clínicas que resultam em maiores taxas de internação hospitalar e mortalidade (Ahmed e Haboubi, 2010). Um ensaio multicêntrico realizado para avaliar os efeitos da suplementação nutricional oral em idosos criticamente doentes concluiu

que a suplementação oral com bebida energética e com proteína de alta qualidade melhorou os resultados clínicos e funcionais desses pacientes (Bourdel-Marchasson et al., 2000). Scognamiglio et al., 2005 suplementaram idosos com uma mistura de aminoácidos (12 g/dia) 3 meses. Após a intervenção os grupos, suplementado e placebo, foram comparados com a finalidade de avaliar os efeitos da administração oral de aminoácidos sobre a capacidade de caminhar, a força muscular isométrica e função miocárdica em repouso e durante exercício isométrico, Os autores concluíram que o fornecimento dessa mistura de aminoácidos melhorou a capacidade de caminhar, a força muscular isométrica máxima e a capacidade do miocárdio sem afetar os principais parâmetros metabólicos.

Apesar destes estudos citados a utilização de suplemento a base de proteínas para a redução de risco ou progressão da sarcopenia pelo processo de envelhecimento gera ainda resultados controversos (Beasley et al., 2013). Alguns ensaios clínicos realizados com a população idosa sugerem que é necessário o consumo de 25 a 30g/dia de proteína de alta qualidade para estimular ao máximo a síntese proteica muscular esquelética (Paddon-Jones e Rasmussen, 2009).

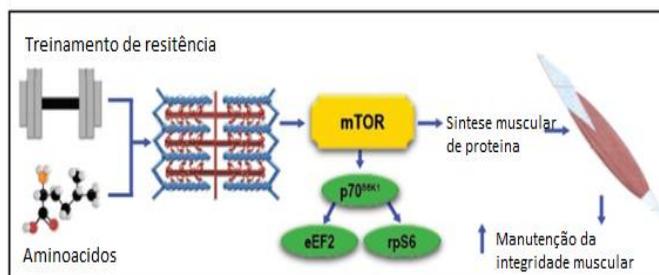
## 1.2 SUPLEMENTAÇÃO COM PROTEÍNA DO SORO DO LEITE E TREINAMENTO RESISTIDO

Os suplementos de proteínas do soro do leite, popularmente conhecidos pela nomenclatura em inglês “*Whey Protein*” possuem em sua composição 20% de caseína e 80% de proteína do soro do leite. Desse conteúdo, 26% são de aminoácidos de cadeia ramificada, onde 14% são de leucina, sendo assim considerado um suplemento rico em leucina e, assim, utilizado para promover o aumento de massa muscular pelo papel que a leucina exerce na síntese de proteína muscular (Farnfield et al., 2009). Devries e Phillips (2015), em sua revisão sobre as vantagens da suplementação de proteína do soro do leite na massa muscular e na saúde, realizaram comparação da suplementação de proteína do soro com outros tipos de suplementação de proteínas, como: caseína, soja e colágeno hidrolisado tanto após treinamento quanto em repouso. Os autores apontaram algumas evidências sobre as vantagens do suplemento de proteína do soro do leite em comparação aos outros suplementos pela sua qualidade em aminoácidos, digestibilidade e biodisponibilidade.

Os suplementos de proteína do soro do leite são comercializados como um suplemento dietético no auxílio do desenvolvimento muscular com

treinamento resistido. Devido à sua rápida taxa de digestão, este suplemento proporciona uma rápida fonte de aminoácidos que podem ser absorvidos pelos músculos para reparar e reconstruir o tecido muscular (Chen et al., 2014). Ainda não há evidências científicas suficientes documentadas comprovando a eficácia da ingestão adicional de proteínas através de suplementos para praticantes de treinamento de resistência (Institute of Medicine of The National Academies, 2002). Porém a recomendação de consumo proteico acima das necessidades, ou seja, 1g/kg/dia, para um bom desempenho físico é realizada na prática e está descrita em consensos e diretrizes sobre a alimentação para praticantes de exercícios (Rodríguez, 2009). A justificativa para esta recomendação seria que o exercício resistido necessitaria de uma ingestão de proteína maior que o recomendado, pois uma maior ingestão de proteínas e aminoácidos essenciais seria necessária, em conjunto com consumo energético suficiente, para resultar em crescimento muscular (Phillips et al., 2007).

Pasiakos (2012) sugere que os efeitos combinados do treinamento resistido com o consumo de aminoácidos resultam em uma resposta anabólica, indicando que o exercício e a sinalização celular mediada por aminoácidos são altamente integrados (Figura 1).



Treinamento de resistência e aminoácidos maximizam a sinalização mTORC1 e a síntese de proteínas do muscular contribuindo assim para a manutenção da massa muscular esquelética. Abreviaturas: mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos; p70<sup>S6K1</sup>, proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDa; eEF2, fator de alongamento eucariótico; rpS6, proteína ribossomal S6.

### **Figura 1 - Esquema sobre efeitos da combinação de ingestão de aminoácidos e treinamento resistido na síntese muscular de proteínas.**

Fonte: adaptado de Pasiakos (2012).

Estudo sobre o estímulo de síntese de proteína muscular através da suplementação de proteína do soro do leite sugeriu que a ingestão de doses 26,6 gramas desse suplemento, imediatamente após o treinamento

resistido, é capaz de aumentar a ativação das quinases envolvidas no processo de síntese de proteína muscular (Tipton et al., 2007). Paddon-Jones e Rasmussen (2009) trazem em seu estudo de revisão a importância do consumo de proteínas de alta qualidade pelos indivíduos idosos, principalmente relacionada à alimentação como forma de prevenção ou para evitar a progressão de doenças como a sarcopenia através da manutenção da massa muscular pela ingestão de 25 a 30 gramas de proteína de alta qualidade em cada refeição. Vale ressaltar que o metabolismo proteico durante e após o exercício é afetado por diferentes fatores, como sexo, idade, alterações fisiológicas que interferem na absorção de nutrientes, intensidade, duração e tipo de exercício, o consumo e disponibilidade de energia e de carboidratos (Rodríguez, 2009).

Uma revisão sistemática é a forma de pesquisa que utiliza, como fonte de dados, a literatura sobre determinado tema específico (Akobeng, 2005). Isso permite ao pesquisador diferenciar um tratamento eficiente daquele que não possui eficácia, resolver controvérsias em condutas e determinar terapêuticas que devam ser implementadas (Egger et al., 1997; Mulrow et al., 1997; Walter e Jadad, 1999). Em uma revisão sistemática encontramos a síntese dos resultados dos estudos realizados sobre determinado tema, de forma clara e explícita, podendo ser usada para estabelecer se achados científicos são consistentes e generalizável entre as populações, configurações e variações de tratamento, ou se resultados variam significativamente por subgrupos particulares. Além disso, os métodos utilizados em explícitas revisões sistemáticas limitam vieses e, melhoraram a confiabilidade e precisão das conclusões (Akobeng, 2005).

Dessa forma este estudo se justifica pela necessidade de realizar uma revisão a respeito do tema, uma vez que há um crescimento no número de idosos na população mundial. Além disso, um dos fatores relevantes no envelhecimento são as alterações na composição corporal, que resultam em uma redução da massa magra, ocasionando prejuízos na execução de atividades diárias e na qualidade de vida. A utilização de estratégias como a realização de treinamento resistido combinado com suplementação proteica pode gerar uma importante intervenção com impacto na saúde pública.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Verificar o efeito da suplementação de proteína do soro do leite em idosos submetidos ao treinamento resistido.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Avaliar o efeito da combinação do exercício físico resistido com a suplementação de proteína do soro do leite na ingestão total de proteínas;
- b) Avaliar o efeito da combinação do exercício físico resistido com a suplementação de proteína do soro do leite na concentração de leucina;
- c) Avaliar o efeito da combinação do exercício físico resistido com a suplementação de proteína do soro do leite na taxa de síntese de proteína muscular;
- d) Avaliar a presença de efeitos adversos na combinação do exercício físico resistido com a suplementação de proteína do soro do leite em idosos.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O estudo caracteriza-se por Revisão sistemática e Metanálise.

#### **3.2 LOCAL DO ESTUDO**

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense no Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

#### **3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

##### **3.3.1 Critérios de inclusão dos estudos**

Ensaio clínico randomizado com idosos submetidos à suplementação de proteína do soro do leite e ao treinamento resistido, com a finalidade de hipertrofia muscular comparados a um grupo controle.

##### **3.3.2 Critérios para exclusão**

Foram excluídos os estudos que apresentaram participantes com alguma condição clínica que possa interferir na composição corporal ou que possa prejudicar o treinamento resistido, alergias alimentares que possam interferir no uso do suplemento ou uso de medicamentos ou hormônios que possam interferir nos resultados da intervenção analisada.

##### **3.3.3 Participantes**

Idosos, de ambos os sexos, acima de 60 anos, submetidos ao treinamento resistido e a suplementação de proteína do soro do leite.

##### **3.3.4 Intervenções**

Estudos que explicam de forma detalhada em que momento, quantidade e tempo ocorreu a administração da suplementação de proteína do soro do leite nos idosos e, também, qual o protocolo de

treinamento com a finalidade de ganho de massa muscular que os participantes foram submetidos.

### 3.3.5 Desfechos mensurados

a) Desfechos primários: composição corporal, força e eventos adversos.

b) Desfechos secundários: ingestão total de proteínas, concentração plasmática de leucina, taxa de síntese de proteína muscular.

## 3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Antes de iniciar a pesquisa, foi realizado o registro do projeto de revisão sistemática no PROSPERO (*International prospective register of systemic reviews*, <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>). Após aprovado, o projeto recebeu o código CRD42014014317 e, posteriormente, foi iniciada uma busca exaustiva das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Excerpta Medical Database* (Embase), *Cochrane Library*, por publicações relevantes até agosto de 2015. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos: "*Resistance Training*" combinando com "*Whey protein*" e com "*Elderly*". A pesquisa foi limitada para humanos, mas não houve restrição de idioma.

### 3.4.1 Estratégia de busca no Embase

1. Clinical [ti.ab] AND trial[ti.ab]
2. clinical trials as topic[ti.ab]
3. clinical trial[ti.ab]
4. random\*[ ti.ab]
5. random allocation[ ti.ab ]
6. therapeutic use[ti.ab]
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. Whey protein [ti.ab]
9. late lactation protein [ti.ab]
- 10.late lactation whey protein [ti.ab]
- 11.LLPB protein, *Macropus eugenii* [ti.ab]
- 12.Late lactation protein B, *Macropus eugenii* [ti.ab]
- 13.milk protein [ti.ab]

- 14.protein isolate [ti.ab]
- 15.protein concentrate[ti.ab]
- 16.whey protein isolate[ti.ab]
- 17.whey protein concentrate[ti.ab]
- 18 . #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- 19. Resistance Training [ti.ab]
- 20. training resistance [ti.ab]
- 21.strength training [ti.ab]
- 22 training, Strength [ti.ab]
- 23.weight-Lifting Strengthening Program [ti.ab]
- 24.strengthening Program, Weight-Lifting [ti.ab]
- 25.strengthening Programs, Weight-Lifting [ti.ab]
- 26.weight Lifting Strengthening Program [ti.ab]
- 27.weight-Lifting Strengthening Programs [ti.ab]
- 28.weight-Lifting Exercise Program [ti.ab]
- 29.exercise Program, Weight-Lifting [ti.ab]
- 30.exercise Programs, Weight-Lifting [ti.ab]
- 31.weight Lifting Exercise Program [ti.ab]
- 32.weight-Lifting Exercise Programs [ti.ab]
- 33.weight-Bearing Strengthening Program [ti.ab]
- 34.strengthening Program, Weight-Bearing [ti.ab]
- 35.strengthening Programs, Weight-Bearing [ti.ab]
- 36.weight Bearing Strengthening Program [ti.ab]
- 37.weight-Bearing Strengthening Programs [ti.ab]
- 38.weight-Bearing Exercise Program [ti.ab]
- 39.exercise Program, Weight-Bearing [ti.ab]
- 40.exercise Programs, Weight-Bearing [ti.ab]
- 41.weight Bearing Exercise Program [ti.ab]
- 42.weight-Bearing Exercise Programs [ti.ab]
- 43. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 #39 OR #40 OR #41 OR #42
- 44. elderly [ti.ab]
- 45. aged [ti.ab]
- 46. elderly, Frail [ti.ab]
- 47. frail Elders [ti.ab]
- 48. elder, Frail [ti.ab]
- 49.elders, Frail [ti.ab]
- 50. frail Elder [ti.ab]
- 51.functionally-Impaired Elderly [ti.ab]

- 52.elderly, Functionally-Impaired [ti.ab]
- 53.functionally Impaired Elderly [ti.ab]
- 54.frail Older Adults [ti.ab]
- 55.adult, Frail Older [ti.ab]
- 56.adults, Frail Older [ti.ab]
- 57.frail Older Adult [ti.ab]
- 58.older Adult, Frail [ti.ab]
- 59.older Adults, Frail [ti.ab]
60. #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59

### **3.4.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PUBMED)**

1. Clinical [Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]
2. clinical trials as topic[MeSH Terms]
3. clinical trial[Publication Type]
4. random\*[Title/Abstract]
5. random allocation[MeSH Terms]
6. therapeutic use[MeSH Subheading]
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. "Whey protein"[Mesh]
9. "late lactation protein"[Mesh]
10. "late lactation whey protein"[Mesh]
11. "LLPB protein, Macropus eugenii"[Mesh]
12. "Late lactation protein B, Macropus eugenii"[Mesh]
13. "milk protein"[Mesh]
14. "protein isolate"[Mesh]
15. "protein concentrate"[Mesh]
16. "whey protein isolate"[Mesh]
17. "whey protein concentrate"[Mesh]
18. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. "Resistance Training"[Mesh]
20. "training resistance"[Mesh]
21. "strength training"[Mesh]
22. "training, Strength"[Mesh]
23. "weight-Lifting Strengthening Program"[Mesh]
24. "strengthening Program, Weight-Lifting"[Mesh]
25. "strengthening Programs, Weight-Lifting"[Mesh]
26. "weight Lifting Strengthening Program"[Mesh]
27. "weight-Lifting Strengthening Programs"[Mesh]

28. "weight-Lifting Exercise Program"[Mesh]
29. "exercise Program, Weight-Lifting"[Mesh]
30. "exercise Programs, Weight-Lifting"[Mesh]
31. "weight Lifting Exercise Program"[Mesh]
32. "weight-Lifting Exercise Programs"[Mesh]
33. "weight-Bearing Strengthening Program"[Mesh]
34. "strengthening Program, Weight-Bearing"[Mesh]
35. "strengthening Programs, Weight-Bearing"[Mesh]
36. "weight Bearing Strengthening Program"[Mesh]
37. "weight-Bearing Strengthening Programs"[Mesh]
38. "weight-Bearing Exercise Program"[Mesh]
39. "exercise Program, Weight-Bearing"[Mesh]
40. "exercise Programs, Weight-Bearing"[Mesh]
41. "weight Bearing Exercise Program"[Mesh]
42. "weight-Bearing Exercise Programs"[Mesh]
43. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26  
OR #27 OR #28 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35  
OR #36 OR #37 OR #38 #39 OR #40 OR #41 OR #42
44. "elderly "[Mesh]
45. "aged"[Mesh]
46. "elderly, Frail"[Mesh]
47. "frail Elders"[Mesh]
48. "elder, Frail"[Mesh]
49. "elders, Frail"[Mesh]
50. "frail Elder"[Mesh]
51. "functionally-Impaired Elderly"[Mesh]
52. "elderly, Functionally-Impaired"[Mesh]
53. "functionally Impaired Elderly"[Mesh]
54. "frail Older Adults"[Mesh]
55. "adult, Frail Older"[Mesh]
56. "adults, Frail Older"[Mesh]
57. "frail Older Adult"[Mesh]
58. "older Adult, Frail"[Mesh]
59. "older Adults, Frail"[Mesh]
60. #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51  
OR #52 OR #53 #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59

### 3.4.3 Estratégia de busca na COCHRANE LIBRARY e LILACS

#### 1. Exercício

"Resistance Training"[Mesh] OR (Training, Resistance) OR (Strength Training) OR (Training, Strength) OR (Weight-Lifting Strengthening Program) OR (Strengthening Program, Weight-Lifting) OR (Strengthening Programs, Weight-Lifting) OR (Weight Lifting Strengthening Program) OR (Weight-Lifting Strengthening Programs) OR (Weight-Lifting Exercise Program) OR (Exercise Program, Weight-Lifting) OR (Exercise Programs, Weight-Lifting) OR (Weight Lifting Exercise Program) OR (Weight-Lifting Exercise Programs) OR (Weight-Bearing Strengthening Program) OR (Strengthening Program, Weight-Bearing) OR (Strengthening Programs, Weight-Bearing) OR (Weight Bearing Strengthening Program) OR (Weight-Bearing Strengthening Programs) OR (Weight-Bearing Exercise Program) OR (Exercise Program, Weight-Bearing) OR (Exercise Programs, Weight-Bearing) OR (Weight Bearing Exercise Program) OR (Weight-Bearing Exercise Programs)

AND

## 2. Whey protein

Whey protein OR late lactation protein OR late lactation whey protein OR LLPB protein, *Macropus eugenii* OR Late lactation protein B, *Macropus eugenii* OR milk protein OR Protein isolate OR Protein concentrate OR whey protein isolate OR whey protein concentrate

AND

## 3. Idoso

Elderly OR aged OR (Elderly, Frail) OR (Frail Elders) OR (Elder, Frail) OR (Elders, Frail) OR (Frail Elder) OR (Functionally-Impaired Elderly) OR (Elderly, Functionally-Impaired) OR (Functionally Impaired Elderly) OR (Frail Older Adults) OR (Adult, Frail Older) OR (Adults, Frail Older) OR (Frail Older Adult) OR (Older Adult, Frail) OR (Older Adults, Frail).

### 3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois Revisores, Tamy Colonetti (TC) e Antônio José Grande (AJG), analisam de forma independente os títulos e os resumos dos estudos adquiridos pelas estratégias de busca com o auxílio do *Covidence* (<http://www.covidence.org>.) um gerenciador de revisão sistemática. Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra.

Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor, Maria Inês da Rosa (MIR), tanto para artigos em inglês como em outro idioma.

### 3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada mediante formulário de coleta contemplando a faixa etária da população dos estudos, sexo, número de indivíduos na população exposta e controle, quantidade, em gramas, do suplemento administrado, assim como os períodos da administração e o tempo. O tipo, frequência, volume e intensidade dos exercícios a que a população foi submetida para os testes e os resultados encontrados também fizeram parte do formulário de coleta.

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos.

### 3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão. Gráficos de Floresta foram feitos para indicar os efeitos das intervenções para determinados desfechos.

A metanálise foi realizada através da diferença das médias dos desfechos onde obteve-se mais de um estudo incluído para aquele desfecho com intervalo de confiança de 95%, através do *Software Review Manager* (RevMan) versão 5.3.

A heterogeneidade das sensibilidades e especificidades dos diferentes estudos foi analisada através do teste de Cochran (QT) pela distribuição do  $\chi^2$  com N-1 graus de liberdade.

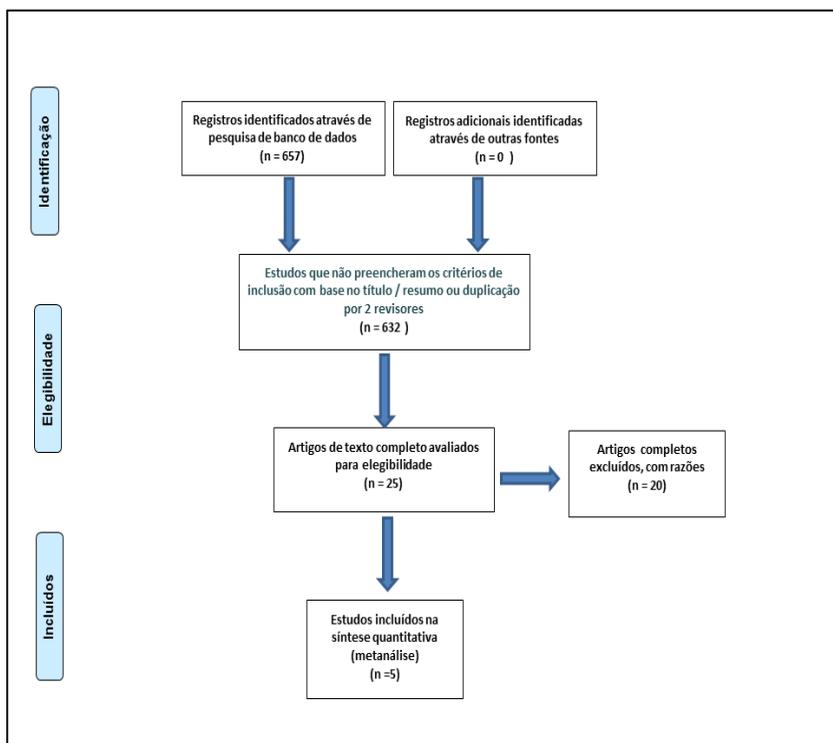
### 3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para a avaliação do risco de viés dos artigos incluídos dois revisores TC e AJG analisaram os dados referentes à: sequencia de geração de números, sigilo da alocação, cegamento, desfechos incompletos, desfechos seletivos, sendo utilizado o programa *Review Manager* versão 5.3.

A avaliação do risco de viés de publicação não foi realizada, sua indicação ocorre quando são inclusos na revisão um número igual ou maior que dez estudos incluídos (Egger et al., 2001).

## 4 RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados identificou um total de 694 estudos, 38 estudos eram duplicados. Um total de 657 estudos foi então selecionado para leitura de títulos e resumos. Destes, 632 foram excluídos por serem revisões sobre o tema, experimentos com animais, estudos observacionais ou com população adulta. Para a leitura de texto completo foram analisados 25 estudos. A partir desses estudos, 20 artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de: desenho do estudo, população ou intervenção estudada ou de resultados, restando cinco estudos que foram então incluídos na metanálise (Figura 2).



**Figura 2 - Fluxograma de seleção do estudo**

Fonte: elaborado pela autora (2015).

Cinco estudos primários, envolvendo 391 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. As características de todos os estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Os estudos incluídos

nesta revisão foram publicados entre 2011 e 2014. Os tamanhos das amostras variaram 19 a 237 participantes com uma soma de 142 indivíduos no grupo que recebeu suplemento de proteína do soro do leite. Todos os estudos envolveram homens e mulheres com médias de idade que variaram entre 67,4 a 78 anos. Seguindo o projeto inicial do estudo procurou-se avaliar entre os desfechos primários a função física, composição corporal, força muscular e eventos adversos. No entanto a força muscular não foi possíveis de ser avaliada pela falta de dados nestes trabalhos (Tabela 1).

#### 4.1 RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado pelos dois revisores utilizando o programa *Review Manager* versão 5.3. Referente a sequencia de geração de números aleatória foi adequada em todos os cinco estudos incluídos. A ocultação da sequência de alocação foi adequada em três estudos, Chale et al. (2013), Farnfield et al. (2009), Luiking et al. (2014) e dois estudos Diderikesen et al. (2011) e Ramel et al. (2013) não eram claros quando a descrição de como foi realizada essa ocultação. Apenas em um estudo ocorreu o cegamento de participantes e pesquisador, uma vez que utilizou placebo e um avaliador independente. Os dados referentes aos desfechos incompletos foram tratados de forma adequada por todos os estudos incluídos nesta revisão, todos eles relataram quando ocorreu perda de participantes durante o estudo. Quanto ao item desfechos seletivos este não ficou claro em quatro estudos: Chale et al. (2013), Farnfield et al. (2009), Luiking et al. (2014), Ramel et al. (2013) os estudos não forneceram informações suficientes sobre o protocolo de estudo. Todos os estudos foram considerados livres de outro viés (Figura 3).

Autor/Ano	País	N	Sexo Masc/Fem	Idade	Suplementação de proteína do soro do leite				Leucina	Leucina	F&R	F&R
					N	dose	tempo	Metodo	Interv. (DP) µmol/L	Controle (DP) µmol/L	Interv. (DP) %/h	Controle (SD) %/h
					Média (DP)							
Ramel, 2013	Islândia	237	99/138	73,6 (±5,7)	77	20g	12 semanas	Pós-treino, 12semanas de treino resido (3 vezes/semana).				
Diderikse, 2011	Dinamarca	24	15/9	68(±1.0)	6	15,6-30,4g	Não especificado	Imediatamente após o treino resistido	482 (±78.38)	152 (±14.7)	0.09 (±0.01)	0.07 (±0.01)
Luijing, 2014	EUA	19	9/10	69,1(±5,9)	9	20g	Não especificado	Imediatamente após o treino resistido	406 (±35)	142 (±5)	0.078 (±0.02)	0.057 (±0.02)
Farnfield, 2012	Australia	31	16/15	67,4(±1,3) grupo controle 68,1(±1,6) grupo suplementado	8	26,6g	12 semanas	Durante as 12 semanas de treino resido (3 vezes/semana).				
Chalé, 2013	EUA	80	80/0	77,3(±3,9) grupo controle 78,0(±4,0) grupo suplementado	42	40g 2x/dia	24 semanas	Nos dias que realizavam treino os participantes consumiram uma dose do imediatamente após o exercício resido durante 6 meses (3 vezes / semana).				
TOTAL		391										
TOTAL		391			142							

Abreviaturas: DP: Desvio Padrão; EUA: Estados Unidos da América; Masc: Masculino; Fem: Feminino  
**Tabela 1 – Características dos estudos incluídos**

Chalé, 2013	Dideriksen, 2011	Farmfield, 2012	Lulking, 2014	Ramel, 2013	
+	+	+	+	+	Geração adequada de sequencia
+	?	+	+	?	Ocultação de alocação
-	-	-	+	-	Cegamento (Pacientes)
-	-	-	+	-	Cegamento (desfechos clínicos)
+	+	+	+	+	Resultados incompletos relatados
?	+	?	?	?	Livre de relatos seletivos
+	+	+	+	+	Livre de outros vieses

**Figura 3 - Resumo da análise do Risco de viés: juízos de revisão dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.**

## 4.2 RESULTADOS PRIMÁRIOS

### 4.2.1 Massa magra e massa gorda

Apenas um estudo (Chale et al., 2013) apresentou em seus resultados a comparação referente à mensuração de massa corporal magra no grupo que recebeu a suplementação com proteína do soro do leite e no grupo controle ( $n = 80$ ), com o resultado de diferença de média de 0,26 (IC de 95% -0,43 a 0,95). O mesmo estudo comparou a massa gorda dos indivíduos que estavam no grupo que recebeu a suplementação e o no grupo controle sendo a diferença de média 0,12 (IC de 95% 0,87 a 0,64) representando uma diferença estatisticamente não significativa ( $P=0,41$ ).

### 4.2.2 Força

Dois estudos (Chale et al., 2013 e Farnfield et al., 2012) avaliaram a força através de uma repetição máxima (1 RM), porém usando metodologias diferentes impossibilitando a comparação entre esses estudos.

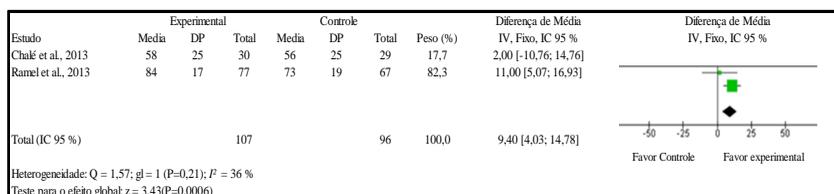
### 4.2.3 Eventos adversos

Apenas um estudo avaliou a presença de eventos adversos. Ramel et al. (2013) (n = 144) avaliou a função renal dos participantes antes e após o uso de suplemento de proteína de soro de leite, através da taxa de filtração glomerular (TFG) e creatinina. A suplementação proteica com 20g de proteína de soro do leite não afeta negativamente a função renal.

## 4.3 RESULTADOS SECUNDÁRIOS

### 4.3.1 Ingestão total de proteína

A ingestão total de proteínas foi analisada por dois estudos incluídos (n = 203) Ramel et al. (2013) e Chale et al. (2013) resultando em 107 participantes no grupo experimental, em comparação com 96 participantes do grupo de controle. O resultado foi analisado usando modelo efeito randômico, por apresentar heterogeneidade, sendo a diferença de média de 9,40 (IC de 95% 4.03 a 14.78; P=0,04). O suplemento de proteína de soro de leite foi associado a uma maior ingestão de proteína total (Figura 4).

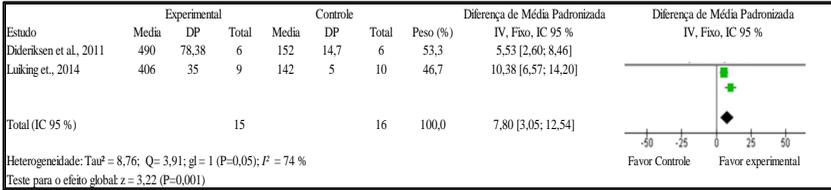


**Figura 4 - Gráfico floresta da Ingestão total de proteínas.**

### 4.3.2 Concentração de leucina

Dois estudos (Dideriksen et al., 2011 e Luiking et al., 2014) analisaram a concentração de leucina no plasma em comparação ao grupo controle e experimental após o exercício (n = 31). O resultado foi analisado usando modelo efeito randômico sendo a diferença de média de

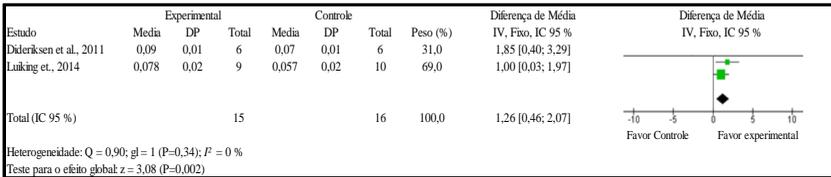
7,80 (IC de 95% 3.05 a 12.54; P=0,001). O suplemento de proteína de soro de leite foi associado a uma maior concentração de leucina no plasma (Figura 5).



**Figura 5 - Gráfico floresta da concentração de leucina.**

### 4.3.3 Taxa de síntese de proteína muscular

A taxa de síntese de proteína muscular (FSR) também foi analisada por Dideriksen et al. (2011) e Luiking et al. (2014). A suplementação foi associada ao aumento de FSR. O resultado foi analisado usando modelo de efeitos fixos, por não apresentar heterogeneidade ( $p < 0,34$ ,  $I^2 = 0$ ) e diferença de média padronizada de 1,26 (IC de 95% 0,46 a 2,07;  $P = 0,002$ ), mostrando aumento taxa de síntese de proteína muscular no grupo que recebeu a suplementação (Figura 6).



**Figura 6 - Gráfico floresta da Taxa de síntese de proteínas.**

### 4.4 HETEROGENEIDADE

Não foi encontrada heterogeneidade substancial entre os estudos: qui-quadrado = 1,57,  $p < 0,21$  e inconsistência ( $I^2$ ) = 36%, qui-quadrado = 8,76  $p < 0,05$  e  $I^2 = 74%$  e qui-quadrado = 0,90  $p < 0,34$  e  $I^2 = 0%$  para a ingestão total de proteína, concentração de leucina e taxa de síntese de proteína muscular, respectivamente.

## 5 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática buscou analisar o efeito da suplementação de proteína do soro do leite em idosos submetidos ao treinamento resistido. Após realização da estratégia de busca, leitura dos estudos encontrados e seleção dos estudos que preencheram os critérios de inclusão, foram incluídos nesta revisão cinco ensaios clínicos, envolvendo um total de 391 indivíduos.

Para que se possa realizar uma metanálise é necessário que, pelo menos, dois estudos avaliem o mesmo desfecho, usando a mesma metodologia (Egger et al., 2001). Assim, nesta metanálise, foram incluídos dois estudos para a avaliação da ingestão total de proteínas. Para a análise da taxa de síntese de proteínas e para concentração de leucina no plasma foram avaliados outros dois estudos.

Além desses resultados encontrados, esse estudo também elencou entre seus objetivos, avaliar os resultados relativos ao efeito da suplementação de proteína do soro do leite sobre a composição corporal e a força muscular em idosos submetidos a treinamento resistido. No entanto, não foi possível realizar metanálise desses resultados por se tratarem de dados escassos nos estudos incluídos, sendo pouco encontrado na população estudada. A falta desses dados gera uma reflexão sobre a forma que estão sendo conduzidos os resultados dos estudos a respeito da suplementação de proteína de soro do leite em idosos submetidos ao treinamento resistido, uma vez que encontramos mais publicações sobre os efeitos bioquímicos do uso dessa suplementação, do que aspectos fisiológicos como função física, composição corporal e força muscular.

Neste estudo, através da análise por modelo efeito randômico a diferença de média de 7,80 (IC de 95% 3.05 a 12.54;  $P=0,001$ ), constatou-se que ocorreu aumento da concentração de leucina no plasma no grupo que recebeu como intervenção, juntamente ao treinamento resistido, o suplemento de proteína do soro do leite. Outra revisão sistemática e metanálise, que avaliou os efeitos da suplementação de leucina nos parâmetros antropométricos e na força muscular de idosos, encontrou, após análise de 16 estudos, que ocorreu efeito positivo da suplementação de leucina com relação ao aumento da massa magra em idosos, mas não encontrou efeitos significativos na força muscular. Porém ao final da revisão o autor salienta que ainda são necessários mais estudos devido à heterogeneidade apresentada entre os estudos que foram incluídos em sua metanálise (Komar et al., 2015).

Na presente revisão não foi encontrada heterogeneidade substancial, acima de 75%, entre os estudos, porém quando avaliada a qualidade das evidências dos estudos incluídos, essa foi considerada baixa, devido à falta de cegamento na maioria dos estudos que foram incluídos e também ao fato de não apresentarem claramente como ocorreu a ocultação de alocação da população exposta à intervenção. Esses dois pontos são questões metodológicas importantes e devem ser bem avaliadas e descritas no momento a ser realizado o ensaio clínico (Huedo-Medina et al., 2006).

A revisão sistemática de Cruz-Jentoft et al. (2014) sobre intervenções para sarcopenia no envelhecimento incluiu em suas análises 12 estudos sobre intervenções nutricionais e sete relacionados a intervenções com exercícios. Com relação aos resultados encontrados sobre os suplementos de proteína os autores identificaram cinco estudos com qualidade metodológica de moderada a alta que não mostram um efeito consistente da suplementação proteica sobre a massa e a função muscular.

Quando ocorre a combinação das intervenções nutricionais com o exercício os resultados apontam para um potencial efeito positivo, mas que ainda é necessária a realização de mais estudos para que se possam realizar algumas recomendações de tratamento para esta população. Os autores fizeram recomendações sobre como deve ser o desenho dos estudos relacionados a intervenções nutricionais buscando os efeitos clínicos relevantes (massa muscular e função física) assim como sobre o tempo de administração do suplemento antes ou após o exercício sugerindo ser explorados diferentes tempos de administração Cruz-Jentoft et al., 2014).

Em uma metanálise que estudou o efeito do tempo de administração de suplementos de proteína, sem restringir tipo específico, sobre a força muscular e a hipertrofia, foram incluídos 34 estudos, que analisaram os efeitos de diferentes suplementos de proteína em adultos jovens e idosos. Os autores não encontraram efeito significativo da suplementação proteica na força ou na hipertrofia (Schoenfeld et al., 2013).

Recente revisão sistemática e metanálise realizada por Finger et al. (2015) analisou nove estudos sobre o efeito da suplementação de proteína, também sem restringir um tipo específico de suplemento, em idosos submetidos a treinamento resistido. Os autores não encontraram associação entre a suplementação de proteínas e alterações na massa muscular ou na força muscular. Em conclusão os autores expõem a necessidade de avaliar cada tipo de suplementação proteica

individualmente, buscando encontrar os efeitos específicos de cada tipo de suplementação na massa e força muscular (Finger et al., 2015).

Este trabalho foi realizado incluindo especificamente estudos com a suplementação de proteína de soro de leite e encontrou cinco ensaios clínicos randomizados que envolveram a associação do suplemento ao treinamento resistido em idosos. Dos estudos incluídos na presente revisão apenas um estava entre os estudos também incluídos na revisão de Finger et al. (2015), mostrando que a presente revisão tem uma questão de pesquisa diferente e uma pergunta de pesquisa mais específica sobre a suplementação de proteína de soro do leite.

A proteína é um importante macronutriente da dieta humana, sendo que um consumo adequado de proteínas essenciais para a manutenção da saúde, devido ao seu papel nas funções estruturais, metabólicas, enzimáticas e imunológicas do organismo (Thalacker-Merce e Drummond, 2014). Sabe-se que os processos de degradação e síntese proteica são processos dinâmicos, que operam para controlar o ganho ou a perda de massa muscular. A hipertrofia muscular ocorre quando a taxa de síntese de proteínas é maior do que a taxa de degradação, ao contrário, a perda de massa muscular ocorre quando a taxa de degradação de proteína muscular é maior do que a síntese (Gordon et al., 2013). Pessoas idosas apresentam alterações no metabolismo de proteínas, o que resulta em uma diminuição da massa muscular, da força muscular e do desempenho físico (Dodds et al., 2015).

A recomendação de ingestão diária de proteínas preconizada é de 0,8g/kg a 1g/kg para população em geral. Para idosos esta recomendação vem sendo motivo de discussão, atualmente a recomendação para pacientes geriátricos é de 1,2 a 1,5 g/kg/dia (Bauer, 2013). Os suplementos proteicos estão sendo estudados para ajudar a combater as consequências do processo de envelhecimento. No entanto, o que se tem observado nos estudos citados até o momento (Finger et al., 2015; Komar et al., 2015; Cruz-Jentoft et al., 2014 e Schoenfeld et al., 2013), é que seja em população jovem ou idosa não sustentam essas hipóteses devido as suas diferenças metodológicas com relação à avaliação dos resultados e quantidade e horários de suplemento ofertado, o que coloca em dúvida a indicação e o consumo generalizado desses suplementos. A indústria de suplementos nutricionais investe fortemente no desenvolvimento de diferentes tipos de suplementos de proteína com a finalidade de crescimento muscular. Porém, sabe-se que o consumo excessivo de proteínas também pode estar relacionado com o desenvolvimento de algumas doenças (Delimares, 2013).

Essa revisão também buscou avaliar os efeitos adversos relatados nos estudos incluídos, mas apenas o estudo de Ramel et al. (2013) incluindo 144 participantes expostos a suplementação de 20g de proteína do soro do leite avaliou a possível presença desses efeitos. O estudo buscou avaliar a função renal dos participantes antes e após o uso de suplemento de proteína de soro de leite, através da taxa de filtração glomerular (TFG) e creatinina, onde foi relatado que a suplementação proteica com 20g de proteína de soro do leite não afetou negativamente a função renal.

A revisão realizada por Delimaris (2013) buscou encontrar na literatura os efeitos adversos já relatados referentes ao excesso de consumo de proteína. O autor destacou que dentre as doenças resultantes desse consumo excessivo de proteínas, gerando riscos potenciais para a saúde em adultos, foram: distúrbios ósseos e na homeostase do cálcio, distúrbios da função renal, aumento do risco de câncer, distúrbios da função hepática e precipitada progressão da doença arterial coronariana (Delimaris, 2013). Ainda há muitas dúvidas com relação aos efeitos adversos que podem ser gerados a curto e longo prazo pelo consumo de proteínas acima da quantidade recomendada, uma vez que muitos estudos deixam de ser publicados ou até mesmo concluídos quando ocorre grande aparecimento de efeitos adversos que trazem risco para a saúde da população que esta exposta à intervenção.

É interessante salientar a falta de estudos publicados com a suplementação de proteína do soro do leite que avaliem em seus resultados efeitos relacionados aos aspectos clínicos envolvendo massa muscular, força muscular e função física. Desfechos esses relacionados à sarcopenia, doença muitas vezes presente na população idosa que foi estudada que tem efeitos importante para a qualidade de vida do paciente. A sarcopenia é definida como a perda de função e de massa muscular devido ao envelhecimento. É altamente relevante para a prática clínica, uma vez que está associada com vários resultados negativos, entre eles a diminuição da funcionalidade e sobrevivência (Dodds e Sayer, 2014). Os indivíduos que apresentam sarcopenia muitas vezes sofrem prejuízos na execução de atividades diárias, ocasionando maior risco de quedas, fraturas, incapacidade, dependência e hospitalizações periódicas e aumento de mortalidade (Masanes et al., 2012 e Janssen et al., 2004).

Estudos realizados para identificar a forma de tratamento da sarcopenia evidenciam que o treinamento de resistência progressiva é a intervenção mais bem estabelecida até o momento, sendo também apontada a intervenção dietética, principalmente relacionada ao

consumo de proteínas, vitamina D e antioxidantes segundo a revisão de Dodds e Sayer (2014). Este estudo buscou avaliar a combinação de duas dessas intervenções propostas, uma vez que a prevalência de sarcopenia em idosos, entre as idades de 60-70 anos, varia entre 5-13%. Nos idosos mais de 80 anos, a prevalência é entre 11-50%. Mesmo com uma estimativa conservadora de prevalência, a sarcopenia afetou cerca de 50 milhões de pessoas em 2014 e vai afetar cerca de 200 milhões ao longo dos próximos 40 anos (Abellan, 2009).

Além das alterações do metabolismo de proteínas e do aumento da necessidade diária do consumo de proteínas, o envelhecimento é ainda acompanhado pela redução gradativa do consumo de nutrientes (Budui et al., 2015). Idosos geralmente tem uma mastigação mais lenta, sentem menos fome e sede, resultando em uma redução da ingestão de alimentos quando em comparação com adultos jovens. A ingestão de alimentos desta população reduz aproximadamente 25% entre 40 e 70 anos de idade (Nieuwenhuizen et al., 2010).

Em um estudo sobre as necessidades de ingestão de proteínas, comparando homens idosos e jovens, os autores identificaram que a necessidade de ingestão diária de proteína para aumentar a síntese proteica muscular é maior em idosos do que em adultos (Moore et al., 2015). A leucina é um dos aminoácidos mais citados quando se busca estudar a síntese de proteínas do músculo. Norton e Layman (2006) sugerem que a leucina seja o estímulo chave para a síntese da proteína muscular. Porém, se os níveis de aminoácidos circulantes no organismo estão insuficientes, o resultado será um saldo negativo de proteína, levando a efeitos colaterais prejudiciais, tais como perda de massa muscular e recuperação tardia (Wilborn et al., 2013).

Uma das suposições que indicariam o uso de suplementação de proteína de soro de leite seria uma digestibilidade rápida em comparação com outros suplementos de proteína (Devries e Phillips, 2015). Como o que foi encontrado no estudo de Moore et al. (2015), onde a ingestão de caseína aumenta a digestão e absorção de aminoácidos, porém não mostrou efeito na síntese proteica muscular após a suplementação em homens idosos. Um ensaio clínico com os homens jovens mostrou que a ingestão de suplemento de proteína do soro de leite imediatamente após o treinamento resistido resultou em aumento da ativação de quinases de translação em relação com o exercício sozinho (Farnfield et al., 2009).

Campbell et al. (2009) encontrou que em indivíduos jovens submetidos ao treinamento resistido ocorreu um aumento da síntese de proteína muscular em resposta ao estímulo gerado pelo treino. Miller et

al. (2014) realizou metanálise sobre os efeitos da suplementação de proteína do soro do leite combinado com treinamento resistido na composição corporal, incluindo 14 estudos com adultos jovens encontrou alterações significativas, modificando a composição corporal com aumento de massa magra.

Turner et al. (2015) realizaram revisão sistemática sobre o consumo de produtos lácteos e sensibilidade à insulina, avaliando intervenções de curto e longo prazo encontraram que o consumo de proteína do leite resulta em um aumento de insulina no soro após seu consumo. Assim, Cooke et al. (2011) levantou a hipótese de que a suplementação de proteína do soro do leite, através do aumento da insulina, poderia resultar em ativação da sinalização da Akt/mTOR resultando em síntese de proteína muscular. Uma vez que um dos sinais envolvidos no processo de síntese de proteínas em resposta ao exercício é estimulado pela mTOR (Drummond et al., 2009). Porém o resultado encontrado apontou que a ingestão de 10 gramas de proteína de soro antes do treinamento de resistência não resultou em síntese de proteína muscular significativamente através da sinalização Akt / mTOR, quando comparada ao consumo de carboidratos(Cooke et al., 2011).

Churchward-Venne et al. (2015) em um estudo com homens adultos mostraram o efeito positivo da suplementação de proteína de soro do leite na síntese proteica muscular, devido a sua quantidade de aminoácidos, particularmente de leucina, e sugeriu essa suplementação como uma intervenção importante para aqueles que não consomem as quantidades adequadas de proteínas na refeição (Churchward-Venne et al., 2015).

Apesar de a suplementação com proteína de soro do leite combinado ao treinamento resistido apresentar resultados indicando um efeito positivo em adultos, quando os estudos sobre essa suplementação são realizados na população idosa, a suplementação não parece ter o mesmo efeito, como é o caso do ensaio clínico recentemente realizado com mulheres pós-menopausa, idade média de 57 anos, submetidas ao treinamento resistido. O grupo que recebeu a suplementação de proteína do soro não teve alterações na massa muscular ou na força quando comparados ao grupo placebo (Weisgarber et al., 2015).

Esse ultimo estudo realizado por Weisgarber et al.(2015) corrobora os resultados encontrados neste trabalho, que apesar da metanálise realizada apontar através da diferença de média padronizada de 1,26 (IC de 95% 0,46 a 2,07; P= 0,002) que ocorre aumento da taxa de síntese muscular, estudos como o de Chale et al. (2013) não encontraram resultado significativo na alteração da massa muscular no grupo

experimental. E ainda salienta a importância da realização de mais estudos com enfoque nos desfechos de avaliação da massa muscular e força, que não puderam ser avaliados nessa metanálise pela escassez de dados, e assim confirmar ou não a efetividade da suplementação de soro do leite em idosos, que até o momento parece não ter efeito.

Quando é sugerida a intervenção dietética com suplementação de proteína do soro do leite combinada com o treinamento resistido para tratamento de idosos com sarcopenia, percebe-se que são raros os estudos que recrutem apenas idosos com sarcopenia como critério de inclusão. Hickson (2015) em uma revisão crítica sobre as intervenções nutricionais na sarcopenia destaca a dificuldade de estimar efeitos de estudos com intervenções nutricionais devido à complexidade de modular a ingestão dietética por ocorrerem interações entre os nutrientes podendo resultar em diferença nos resultados e na interpretação destes resultados.

Pensando nessa situação de interação entre nutrientes, o estudo realizado por Bauer et al. (2015) buscou avaliar os efeitos da suplementação de proteína de soro de leite enriquecido com leucina e vitamina D em idosos com sarcopenia. Os autores obtiveram como resultado, após 13 semanas de intervenção dessa suplementação, efeitos positivos na massa muscular e função dos membros inferiores em idosos com sarcopenia. Os resultados encontrados pelos autores iniciam questionamento sobre a realização de novos estudos buscando esclarecer o papel de um suplemento nutricional adequado para esta população com a finalidade de minimizar as alterações na composição corporal e conseqüentemente da função física decorrentes do envelhecimento.

A qualidade da evidência para os resultados encontrados é classificada em uma escala de alto a baixo em todos os resultados diferentes (Guyatt et al., 2008). A qualidade das evidências dos estudos incluídos nesta revisão é considerada baixa devido à falta de cegamento na maioria dos estudos incluídos, por não estar claro como ocorreu a ocultação de alocação e a imprecisão dos resultados, devido ao amplo intervalo de confiança nos estudos de Chale et al. (2013) e Luiking et al. (2014). Além disso, observaram-se diferenças nos resultados que poderia ter sido causada pela intensidade e tipo de intervenção (exercício) e diferentes dosagens de proteína de soro de leite. A interpretação de uma baixa qualidade da evidência significa que estudos futuros são muito susceptíveis de alterar as estimativas de proteína de soro de leite e exercícios de resistência para os idosos.

O que foi observado nesta presente revisão sistemática e metanálise com suplementação de proteína do soro do leite é que ocorrem alterações positivas quando se avalia o aumento do consumo total de proteínas, aumento das concentrações de leucina, que é considerado um aminoácido chave para a síntese de proteína muscular, e aumento da taxa de síntese de proteína muscular, porém sem apresentar resultados referentes a massa e força muscular.

Uma sugestão para futuros estudos sobre a intervenção abordada nesta revisão sistemática é a padronização na mensuração dos desfechos a serem avaliados, como a padronização no treinamento resistido a que os idosos serão submetidos. Nesta revisão foram encontradas diferentes metodologias, resultado em impossibilidade de análise estatística. Outra sugestão é a realização de estudos buscando dados para avaliar alterações fisiológicas, alterações estas que não foram possíveis de avaliar nesta revisão pela falta de estudos sobre os efeitos da suplementação de proteína do leite na composição corporal. Dessa forma quando realizada uma metanálise sobre o tema chegar-se-ia a uma conclusão fidedigna dos resultados e assim responder se a intervenção com suplementação de proteína do soro do leite é eficaz com idosos submetidos ao treinamento resistido.

## **6 CONCLUSÃO**

Em conclusão, a análise realizada neste estudo mostrou que, embora ocorreu um aumento significativo na ingestão total de proteínas, na concentração de leucina e na taxa de síntese de proteína muscular, os estudos que avaliaram massa e força muscular em idosos não relataram haver aumento significativo relacionado a esses desfechos, quando comparados ao grupo controle submetido ao mesmo protocolo de treinamento resistido.

Alguns resultados considerados importantes relacionados à indicação da utilização de suplementação de proteína do leite em idosos não puderam ser avaliados pela falta de estudos relacionados a estes desfechos. Assim, ao final desta revisão nota-se a necessidade de realização de mais estudos, utilizando uma metodologia padrão referente à dosagem, tempo de administração e protocolo de treinamento resistido, para que se possa justificar a suplementação de proteína de soro em idosos.

## REFERÊNCIAS

Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):708-12.

Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*. 2010;5:207-16.

Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):845-8.

Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, Wilkinson D, Selby A, Rankin D, et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1080-8.

Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59.

Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, McMurdo ME, Mets T, Seal C, Wijers SL, Ceda GP, De Vito G, Donders G, Drey M, Greig C, Holmbäck U, Narici M, McPhee J, Poggiogalle E, Power D, Scafoglieri A, Schultz R, Sieber CC, Cederholm T. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9):740-7.

Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):684-90.

Bolster DR, Vary TC, Kimball SR, Jefferson LS. Leucine regulates translation initiation in rat skeletal muscle via enhanced eIF4G phosphorylation. *J Nutr*. 2004;134(7):1704-10.

Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, Dequae-Merchadou L, Salles-Montaudon N, Emeriau JP, Manciet G, Dartigues JF. A multi-

center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitaine Geriatrique d'Evaluation. Nutrition. 2000;16(1):1-5.

Budui SL, Rossi AP, Zamboni M. The pathogenetic bases of sarcopenia. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(1):22-6.

Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, La Bounty P, Roberts M, Burke D, Landis J, Lopez H, Antonio J. International Society of Sports Nutrition position stand: protein and exercise: J Int Soc Sports Nutr. 2007 Sep 26;4:8.

Chale A, Cloutier GJ, Hau C, Phillips EM, Dallal GE, Fielding RA. Efficacy of whey protein supplementation on resistance exercise-induced changes in lean mass, muscle strength, and physical function in mobility-limited older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(6):682-90.

Chen WC, Huang WC, Chiu CC, Chang YK, Huang CC. Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. Med Sci Sports Exerc. 2014;46(8):1517-24.

Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, West DW, Philp A, Marcotte GR, Baker SK, Baar K, Phillips SM. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. J Physiol. 2012;590(Pt 11):2751-65.

Churchward-Venne TA, Snijders T, Linkens AM, Hamer HM, van Kranenburg J, van Loon LJ. Ingestion of Casein in a Milk Matrix Modulates Dietary Protein Digestion and Absorption Kinetics but Does Not Modulate Postprandial Muscle Protein Synthesis in Older Men. J Nutr. 2015;145(7):1438-45.

Cooke MB, La Bounty P, Buford T, Shelmadine B, Redd L, Hudson G, Willoughby DS. Ingestion of 10 grams of whey protein prior to a single bout of resistance exercise does not augment Akt/mTOR pathway signaling compared to carbohydrate. J Int Soc Sports Nutr. 2011;8(18):1550-2783.

Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. 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.

Csapo R, Alegre LM. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;24(10):12536.

Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews In Health Care: Meta-Analysis In Context*. 2. ed. London: John Wiley Professional; 2001. p. 248-282.

Delimaris I. Adverse Effects Associated with Protein Intake above the Recommended Dietary Allowance for Adults. *ISRN Nutr*. 2013;18(126929).

Denny A. An overview of the role of diet during the ageing process. *Br J Community Nurs*. 2008;13(2):58-67.

Devries MC, Phillips SM. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. *J Food Sci*. 2015;80(1):A8-A15.

Dideriksen KJ, Reitelsheder S, Petersen SG, Hjort M, Helmark IC, Kjaer M, Holm

L. Stimulation of muscle protein synthesis by whey and caseinate ingestion after resistance exercise in elderly individuals. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(6):1600-0838.

Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):464-9.

Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015;12(15):00051-7.

Drummond MJ, Fry CS, Glynn EL, Dreyer HC, Dhanani S, Timmerman KL, Volpi E,

Rasmussen BB. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *J Physiol.* 2009;587(Pt 7):1535-46.

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J.* 1997;315:629-634.

Egger, M, Smith, GD; Altman, DG. *Systematic Reviews In Health Care: Meta-Analysis In Context.* 2. ed. London: John Wiley Professional, 2001.

Farnfield MM, Carey KA, Gran P, Trenerry MK, Cameron-Smith D. Whey protein ingestion activates mTOR-dependent signalling after resistance exercise in young men: a double-blinded randomized controlled trial. *Nutrients.* 2009;1(2):263-75.

Farnfield MM, Breen L, Carey KA, Garnham A, Cameron-Smith D. Activation of mTOR signalling in young and old human skeletal muscle in response to combined resistance exercise and whey protein ingestion. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(1):21-30.

Finger D, Goltz FR, Umpierre D, Meyer E, Rosa LH, Schneider CD. Effects of protein supplementation in older adults undergoing resistance training: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(2):245-55.

Gordon BS, Kelleher AR, Kimball SR. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2147-57.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.

Henderson GC, Irving BA, Nair KS. Potential application of essential amino acid supplementation to treat sarcopenia in elderly people: *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1524-6.

Hickson M. Nutritional interventions in sarcopenia: a critical review. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):378-86.

Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychol Methods.* 2006;11(2):193-206.

Institute of Medicine of the National Academies (Org.). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients): 10 Protein and Amino Acids. The National Academies Press, Washington, 2002.

Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):413-21.

Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):28.

Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem.* 2010;21(1):1-13.

Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(4):437-46.

Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, Cooke M, Earnest CP, Greenwood M, Kalman DS, Kerksick CM, Kleiner SM, Leutholtz B, Lopez H, Lowery LM, Mendel R, Smith A, Spano M, Wildman R, Willoughby DS, Ziegenfuss TN, Antonio J. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(7):1550-2783.

Lemon PW. Beyond the zone: protein needs of active individuals. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(5 Suppl):513S-21S.

Luiking YC, Deutz NE, Memelink RG, Verlaan S, Wolfe RR. Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2014;13(9):1475-2891.

Masanés F, Culla A, Navarro-González M, Navarro-López M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):184-7.

McCallum J. Ageing research directions for Australia: *Australas J Ageing*. 2011 Oct;30 Suppl 2:1-3.

Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2):155-62.

Miller PE, Alexander DD, Perez V. Effects of whey protein and resistance exercise on body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(2):163-75.

Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, Phillips SM. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):57-62.

Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. *Ann Intern Med*. 1997; 126(5):389-9.

Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr*. 2010;29(2):160-9.

Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB, Van Loon LJ. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48(5):492-8.

Norton LE, Layman DK. Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise. *J Nutr.* 2006;136(2):533S-7S.

Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):86-90.

Pasiakos SM. Exercise and amino acid anabolic cell signaling and the regulation of skeletal muscle mass. *Nutrients.* 2012;4(7):740-58.

Phillips SM, Moore DR, Tang JE. A critical examination of dietary protein requirements, benefits, and excesses in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007;17(76):S58-76.

Ramel A, Arnarson A, Geirsdottir OG, Jonsson PV, Thorsdottir I. Glomerular filtration rate after a 12-wk resistance exercise program with post-exercise protein ingestion in community dwelling elderly. *Nutrition.* 2013;29(5):719-23.

Ribeiro SM, Kehayias JJ. Sarcopenia and the analysis of body composition. *Adv Nutr.* 2014;5(3):260-7.

Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(3):509-27.

Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, Markhard AL, Nada S, Sabatini DM. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell.* 2010;141(2):290-303.

Schoenfeld BJ, Aragon AA, Krieger JW. The effect of protein timing on muscle strength and hypertrophy: a meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):1550-2783.

Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, Tiengo A, Avogaro A. Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology.* 2005;51(5):302-8.

Stewart VH, Saunders DH, Greig CA. Responsiveness of muscle size and strength to physical training in very elderly people: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(1):24.

Thalacker-Mercer AE, Drummond MJ. The importance of dietary protein for muscle health in inactive, hospitalized older adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2014:12.

Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Aarsland AA, Sanford AP, Wolfe RR. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):8.

Turner KM, Keogh JB, Clifton PM. Dairy consumption and insulin sensitivity: a systematic review of short- and long-term intervention studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):3-8.

Walter SD, Jadad AR. Meta-analysis of screening data: a survey of the literature. *Stat Med*. 1999; 18(24):3409-24.

Weisgarber KD, Candow DG, Farthing JP. Whey protein and high-volume resistance training in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(5):511-7.

Wilborn CD, Taylor LW, Outlaw J, Williams L, Campbell B, Foster CA, Smith-Ryan A, Urbina S, Hayward S. The Effects of Pre- and Post-Exercise Whey vs. Casein Protein Consumption on Body Composition and Performance Measures in Collegiate Female Athletes. *J Sports Sci Med*. 2013;12(1):74-9.

Wilson MM, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol*. 1985;95(4):1728-36.

Wolfe RR, Miller SL. Amino acid availability controls muscle protein metabolism. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12(5):322-8.

World Health Organization (Org.). Who Global Report On Falls Prevention In Older Age. Geneva: World Health Organization, Geneva. 2007.